
Akute Beeinflussung der fetalen Herzfrequenzregulation durch maternale Applikation von Betamethason zur Lungenreifeinduktion untersucht mittels fetaler Magnetokardiographie

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Beatrix Schröder, geb.: Thieme
geboren am 13.03.1978 in Gera

Gutachter:

1. Prof. Dr. E. Schleußner, Jena
2. PD Dr. A. Hübler, Jena
3. Prof. Dr. J. Haueisen, Ilmenau

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.03.2011

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACF	Autokorrelationsfunktion
AMIF	Automutualinformationsfunktion = Autotransinformationsfunktion
CTG	Kardiotokogramm
fEKG	Fetales Elektrokardiogramm
fMKG	Fetales Magnetokardiogramm
fT	Femtotesla
HF	High Frequency
HPGDS	Hämatopoetische Prostaglandin-D-Synthetase
HFV	Herzfrequenzvariabilität
Hz	Hertz
LF	Low Frequency
LPDS	Lipokalin Prostaglandin-D-Synthetase
MCM	Maximum Coherence Matching
MKG	Magnetokardiogramm
ms	Millisekunde
NON-REM	Nicht-Rapid eye movement
p.m.	Post Menstruationem
REM	Rapid eye movement
RI	Resistance index
SGS	Savitzky-Golay-Smoothing
SQUID	Superconducting Quantum Interference Devices
SSW	Schwangerschaftswoche
sur	Surrogate
VLF	Very Low Frequency

INHALTSVERZEICHNIS

1	ZUSAMMENFASSUNG	1
2	EINLEITUNG	3
2.1	ALLGEMEINES	3
2.2	MÖGLICHKEITEN DER FETALEN ÜBERWACHUNG	5
2.2.1	Kardiotokographie (CTG)	5
2.2.2	Fetale Elektrokardiographie (fEKG)	6
2.2.3	Ultraschall-Bildgebung	6
2.2.4	Fetale Magnetokardiographie (fMKG)	7
2.3	PRINZIP BIOMAGNETISCHER UNTERSUCHUNGEN DES FETEN	8
2.4	BETAMETHASON	9
2.5	REGULATION DER FETALEN HERZFREQUENZ	13
2.6	ANALYSE DER HERZFREQUENZVARIABILITÄT	15
2.6.1	Lineares Modell	15
2.6.2	Nichtlineares Modell	18
2.7	PHYSIOLOGISCHE EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE FETALE HERZFREQUENZVARIABILITÄT	21
3	ZIELE DER ARBEIT	23
4	MATERIAL UND METHODE	24
4.1	STUDIENGRUPPE	24
4.2	STUDIENAUFBAU	26
4.3	MEBSYSTEM	27
4.4	UNTERSUCHUNGSDURCHFÜHRUNG	27
4.5	SOFTWARE ZUR SIGNALAUFBEREITUNG	28
4.6	SOFTWARE ZUR HERZFREQUENZVARIABILITÄTSBERECHNUNG	33
4.7	STATISTISCHE AUSWERTUNG	35
5	ERGEBNISSE	36
5.1	LINEARE PARAMETER	36
5.1.1	Zeitbereich	36
5.1.2	Frequenzbereich	41
5.1.3	Autokorrelationsfunktion	45
5.2	NICHTLINEARE PARAMETER	46
6	DISKUSSION	48
6.1	BETAMETHASONWIRKUNG AUF DIE HERZFREQUENZVARIABILITÄTS-PARAMETER	48
6.1.1	Diskussion der linearen Herzfrequenzparameter der Zeitdomäne	48
6.1.2	Diskussion der linearen Herzfrequenzparameter der Frequenzdomäne	49
6.1.3	Zusammenfassende Diskussion der linearen Parameter aus Zeit- und Frequenzbereich	51
6.1.4	Ausreißer	52
6.1.5	Diskussion der nichtlinearen Herzfrequenzvariabilitätsparameter	52

6.2	METHODENDISKUSSION	55
7	SCHLUSSFOLGERUNG	57
8	LITERATURVERZEICHNIS	58
9	TABELLENVERZEICHNIS	65
10	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	66
11	LEBENS LAUF	67
12	DANKSAGUNG	68
13	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	69

1 ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahre 1994 empfahlen die National Institutes of Health den Einsatz von Glukokortikoiden bei von einer Frühgeburt bedrohten Frauen (NIH, 1994). Glukokortikoide werden in der Geburtshilfe seit vielen Jahren eingesetzt. Schon das einmalige Verabreichen antenataler Glukokortikoide reduziert das Risiko vom Atemnotsyndrom, periventrikulären Hämorrhagien und nekrotisierenden Enterokolitiden (Crowley, 2001). Seit einiger Zeit gibt es aber Studien in denen die Nebenwirkungen einer solchen Therapie beschrieben werden. Auffällig war eine in mehreren Studien festgestellte Abnahme der Herzfrequenzvariabilität (Mulder, 1994; Derks, 1995).

Die Herzfrequenzvariabilität stellt eine Möglichkeit des Herzens dar, mit Hilfe komplex verschalteter neuronaler Regelkreise auf äußere Einflüsse zu reagieren. Sie dient als Maß für die neurovegetative Integrität eines Organismus im Hinblick auf sympathische und parasympathische Modulationen (Task Force, 1996).

Ziel dieser Arbeit ist es akute Veränderungen der fetalen Herzfrequenzvariabilität nach maternaler Betamethason Therapie mit Hilfe des fetalen Magnetokardiogramms (fMKGs) nachzuweisen.

Die fetale Magnetokardiographie ist ein nichtinvasives Verfahren zur direkten Aufzeichnung der fetalen Herzaktion unter Verwendung eines auf SQUID-Technologie (Superconducting Quantum Interference Devices) basierenden Biomagnetometers. In dieser Studie wurde die Herzfrequenzvariabilität, als Ausdruck der autonomen (neurovegetativen) Modulation von insgesamt 10 Feten, mittels des fMKGs nach mütterlicher Therapie mit Betamethason untersucht. Die Messungen fanden jeweils vor und innerhalb von 24 Stunden nach Applikation von 2 x 12 mg Betamethason statt.

Während der Messungen wurde der Aktivitätszustand der Feten berücksichtigt. Die Messungen fanden im fetalen Ruhezustand statt (Nijhuis et al. 1982).

Nach Therapie mit Betamethason sank die mittlere Herzfrequenz. Es zeigte sich die neurovegetative Regulation, besonders die der sympathischen Aktivität unterdrückt. Die Parameter der kurzfristigen Herzfrequenzvariabilität blieben dagegen unbeeinflusst unter der Wirkung von Betamethason. Des Weiteren konnte mit Hilfe der nichtlinearen Herzfrequenzparameter eine Zunahme der Komplexität verzeichnet werden.

Die Möglichkeit der neurovegetativen Regulation wird akut unterdrückt. Die ansteigende Komplexität zeigt ein Fehlen der autonomen Modulationen der Herzfrequenzvariabilität und

ein daraus folgendes vermehrtes Rauschen. Als Ursache werden ein direkter Effekt auf den Hirnstamm, sowie die Aktivierung des Barorezeptorreflexes diskutiert.

2 EINLEITUNG

2.1 Allgemeines

„Der Entschluss, ein Kind zu bekommen, hat fatale Folgen. Schließlich entscheidest du nichts Geringeres, als dein Herz für immer und ewig außerhalb deines Körpers herumspazieren zu lassen“, Elisabeth Stone.

Die Geburt eines Kindes ist der Beginn eines neuen Lebens, aber wann beginnt es wirklich? In den vergangenen Jahren hat die Entwicklung in der Frühgeborenenintensivmedizin große Fortschritte gemacht. Immer mehr Kinder können immer früher geboren und immer besser betreut werden. Ihr Überleben hängt entscheidend von ihrer postnatalen Verfassung ab.

Ein Frühgeborenes ist ein Kind, das nach weniger oder genau 259 Tage post menstruationem (p.m.) geboren wird, d.h. die 37. SSW (Schwangerschaftswoche) nicht abgeschlossen hat. Etwa 5-8 % aller Neugeborenen in Deutschland kommen zu früh zur Welt. 1 % dieser Kinder wiegen unter 1500 g und werden vor der 32. SSW geboren (Böttcher, 2006).

Es gibt viele verschiedene Ursachen für eine zu frühe Entbindung. Sowohl mütterliche als auch fetale Faktoren können eine Rolle spielen. An erster Stelle sind Infektionen für eine zu früh endende Schwangerschaft verantwortlich. Weitere Risikofaktoren sind Fehlbildungen des Uterus, Störungen der Plazentation und primäre Pathologien des Fetus.

Die Unreife der lebenswichtigen Organe ist der hauptlimitierende Faktor für die Lebensfähigkeit des Neugeborenen. Unreifebedingte Erkrankungen stören die Anpassung des Kindes an das Leben außerhalb des Mutterleibes. Das Überleben des Kindes, seine geistige und körperliche Entwicklung hängt vor allem von der Schwangerschaftsdauer, dem Verlauf der Geburt und von möglichen Komplikationen ab.

Besonders die Unreife der Lunge begrenzt das kindliche Outcome. Um dem Atemnotsyndrom, welches an erster Stelle der Todesursachen sehr unreif Geborener steht, vorzubeugen, wird in der Gynäkologie bei einer drohenden Frühgeburt die fetale Lungenreifung beschleunigt (Ragosch, 2000).

Die Entwicklung der fetalen Lunge wird in fünf unterschiedlich morphologische Stadien unterteilt.

Beim drei Wochen alten Embryo wächst die embryonale Lunge aus der ventralen Wand des Vorderdarmes als ein entodermales Divertikel. Das Divertikel steht mit dem Vorderdarm über die ganze Länge in Verbindung. Erst mit der Entwicklung des Septum ösophagotracheale wird es von ihm abgeschnürt, es entsteht die Trachea.

Die Lungenknospen bilden sich anschließend aus zwei Aussackungen der Trachea. Die linke Seite teilt sich in zwei Hauptbronchien, auf der rechten Seite entstehen drei Hauptbronchien (embryonale Phase). Im weiteren Verlauf kommt es zu dichotomen Teilungen, so dass bis zum Ende des sechsten Monats 17 dieser Teilungen abgelaufen sind. Es entstehen immer kleinere Gänge und die Kapillardichte nimmt zu (pseudoglanduläre Phase). Ein Teil des kubischen Epithels in den Endverzweigungen der Bronchialbäume differenziert sich zu Alveolarepithelzellen (kanalikuläre Phase). Die Typ I Alveolarepithelzellen sind für den Gasaustausch verantwortlich, sie unterscheiden sich durch ihr ausgezogenes Zytoplasma von den Typ II Zellen mit schaumigem Plasma. Letztere produzieren eine oberflächenaktive Substanz, das Surfactant (Ragosch, 2000).

Surfactant ist ein Gemisch aus Phospholipiden, hauptsächlich bestehend aus Lezithin und Sphingomyelin, Proteinen und Kohlenhydraten. Durch Senkung der Oberflächenspannung erleichtert es die Entfaltung der kollabierten Alveolen. Außerdem ist es Teil des Selbstreinigungsmechanismus des Bronchialsystems, dient als Schutz vor Austrocknung, erleichtert die Phagozytose und den Abtransport von Bronchialsekret (Pschyrembel, 1998).

Vor der 24. SSW ist die Wand der flüssigkeitsgefüllten Alveolen noch zu instabil um eine Aufrechterhaltung der entfalteten Lunge sicherzustellen. Dazu kommt, dass das Kapillarsystem der Lunge noch nicht genügend ausgereift ist. Es liegt eine Vasokonstriktion der Gefäße vor, die eine Minderdurchblutung der Lunge verursacht. Erst nach der 24. SSW produzieren Typ II Pneumocyten das Surfactant (Knörr, 1989). Am Ende dieser Phase ist ein Gasaustausch theoretisch erstmals möglich, da die strukturelle Entwicklung der Lunge abgeschlossen ist (24. SSW).

In der sacculären Phase kommt es neben der Abflachung des Epithels und der Vergrößerung der Volumina, zu einem engen Kontakt zwischen den Alveolarepithelzellen, den Kapillaren und Lymphgefäßen, als Voraussetzung für die Funktionstüchtigkeit der Blut – Luft – Schranke (Langmann, 1989).

Mit der Geburt beginnt die letzte Phase der Entwicklung der Lunge, die alveoläre Phase. Bis zum 8. Lebensjahr werden etwa 300 Millionen Alveolen aus den terminalen Sacculi gebildet (Ragosch, 2000).

Bisher durchgeführte klinische Studien haben gezeigt, dass die Gabe von Glukokortikoiden (z. B. Betamethason oder Celestan®) die Reifung der Lunge vorantreibt.

Tokolytika und Lungenreifeinduktoren konnten die Zahl der Frühgeburten zwar nicht senken, führten aber dazu, dass die Überlebenschancen dieser Kinder durch eine längere Schwangerschaftsdauer gestiegen sind (Baumann und Schneider, 2000).

Neben ihren erwünschten Wirkungen, haben diese Medikamente auch Nebenwirkungen. Verschiedene Studien wiesen nach, dass Betamethason die fetale Herzfrequenzvariabilität reduziert. (Mulder et al., 1994; Derks et al., 1995; Deren et al., 2000).

Für die fetale Zustandsbeurteilung stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Neben dem Ultraschall, dem Kardiotokogramm und der fetalen Elektrokardiographie, hat sich für die Erfassung der Herzfrequenzparameter das fetale Magnetokardiogramm als vorteilhaft erwiesen (van Leeuwen et al., 1995).

2.2 Möglichkeiten der fetalen Überwachung

2.2.1 Kardiotokographie (CTG)

In den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts wurde die Herzfrequenz des Feten erstmals mittels der Kardiotokographie aufgezeichnet. Davor war die Überwachung des Kindes durch das Pinard-Holzstethoskop möglich. Die Registrierung der Herzaktionen erfolgt bei den heute üblicherweise verwendeten CTG-Geräten durch einen Messkopf, der mit hoher Frequenz Ultraschallsignale aussendet und diese, nach unterschiedlich starker Reflektion, wieder empfängt und verstärkt. Ein Druckabnehmer zeichnet die Wehentätigkeit auf. Es wird somit kontinuierlich die Herzfrequenz grafisch aufgezeichnet und akustisch wiedergegeben. Kommt es bei der Messung zu Signalausfällen, wird durch „apparative Logik“ (Signalverarbeitung nach dem Autokorrelationsprinzip), ein Ähnlichkeitsvergleich mit den vorhergehenden Herzschlägen durchgeführt und die Ausfälle durch die zu erwartenden Herzschläge ersetzt (Schneider, 2000). Es ist also nicht möglich, eine präzise Schlag-zu-Schlag Auswertung zu erstellen, da das Signal gemittelt wird. Das Herzfrequenzmuster kann von der wahren Herzfrequenz abweichen. Weiterhin ist die zeitliche Auflösung des Ultraschallsignals für eine genaue Erfassung von Herzfrequenzfluktuationen unzureichend.

2.2.2 Fetale Elektrokardiographie (fEKG)

Die Berechnung der fetalen Herzrate ist durch eine direkte Ableitung des fetalen Elektrokardiogramms über eine Skalpelektrode (interne Ableitung) oder Elektroden auf der mütterlichen Bauchdecke (externe Ableitung) möglich. Hierbei wird das direkte elektrische Signal abgeleitet. Bei dieser Meßmethode ist es möglich, den gesamten PQRS-T-Komplex aufzuzeichnen. Durch die Analyse der RR-Intervalle können Rückschlüsse auf Ursachen von z.B. Bradykardien oder Reizleitungsstörungen gezogen werden. Streckenveränderungen, wie zum Beispiel ST-Streckensenkungen oder präterminal negative T-Wellen können auf eine fetale Hypoxie hinweisen (Schneider, 2000).

Bei der externen Ableitung über die mütterliche Bauchdecke ist, durch die geringe Amplitude des fetalen Signals, sowie die gleichzeitige Aufzeichnung des mütterlichen Signals, und die damit verbundene Interferenz der beiden Signale, die Möglichkeit P- und T-Wellen zu detektieren stark eingeschränkt (Oostendorp, 1991). Zwischen der 25. und der 32. Schwangerschaftswoche ist das Kind von der Vernix caseosa, einer Schicht bestehend aus Epithelien, Talgdrüsensekret, Wollhaaren und Cholesterin, als intrauteriner Schutz, überzogen. Sie führt zu einem isolatorischen Effekt und somit zur erschwerten Aufnahme des fetalen EKGs, durch eine „Niedervoltage“ der R-Zacke. Bei Zwillingschwangerschaften ist die Methode außerdem nicht geeignet, da neben dem mütterlichen Signal noch zwei weitere R-Zacken mit differierenden Frequenzen auftreten. Eine Unterscheidung ist dadurch fast unmöglich (Schneider, 2000).

Um eine interne Ableitung des fetalen EKG zu erhalten ist es notwendig die Fruchtblase zu eröffnen um die Elektroden platzieren zu können. Somit ist diese Art der Ableitung nur unter der Geburt möglich.

2.2.3 Ultraschall-Bildgebung

Für die Zustandsdiagnostik des Feten ist die Ultraschalluntersuchung zu einem unverzichtbaren Bestandteil der geburtshilflichen Überwachung geworden (Tercanli und Holzgreve, 2000). Nachdem anfänglich die zweidimensionale Sonographie verwendet wurde, ist es heute durch eine technologische Verbesserung der Schallköpfe, der Bildqualität und durch die Einführung der Dopplersonographie gelungen, die routinemäßige Überwachung von Mutter und Kind immer weiter zu verbessern (Tercanli und Holzgreve, 2000).

Mit dem Ultraschall können die Lage der Plazenta, die Fruchtwassermenge, das Wachstum, Fehlbildungen von Organen und besonders des Herzens beurteilt werden. Durch die unterschiedlichen Untersuchungsmodi des Ultraschalls, wie z. B. B-Bild, Farb- und gepulster Doppler, ist es möglich, Aussagen über die Anatomie des fetalen Herzens, die Größe der einzelnen Kammern, Defekte der Septen, die Durchblutung des Herzens und die Blutflussgeschwindigkeit zu machen. Mit dem pränatalem kardialen Ultraschall ist eine kardiale Funktionsdiagnostik möglich, allerdings nicht die Erfassung der Schlag-zu-Schlag Variabilität.

Eine Aussage über die direkte elektrophysiologische Abfolge der Reizleitung am kindlichen Herzen ist nicht möglich.

2.2.4 Fetale Magnetokardiographie (fMKG)

Das erste biomagnetische Signal vom Herz eines Erwachsenen wurde 1963 aufgezeichnet. 1974 berichteten Kariniemi et al. von der ersten erfolgreichen Ableitung eines fetalen Magnetokardiogramms (Kariniemi et al., 1974).

Das fMKG misst das magnetische Feld, welches an die elektrisch messbaren Aktivitäten gekoppelt ist, und im Erregungsleitungssystem des kindlichen Herzens entsteht. Die Eigenschaft von Magnetfeldern, sich nahezu ungehindert im Gewebe auszubreiten, ermöglicht es, Messungen des Feten störungsfreier und in Einzelfällen schon vor der 20. SSW durchführen zu können.

Das fMKG wird berührungsfrei und nichtinvasiv über dem Bauch der Mutter abgeleitet und kann somit belastungsfrei für Mutter und Kind aufgezeichnet werden. Der Vorteil dieser Messmethode gegenüber der Elektrokardiographie ist, dass das fMKG in der Amplitude unbeeinflusst durch die Vernix caseosa und mit geringerer Interferenz durch das mütterliche Signal gemessen werden kann (van Leeuwen et al., 1995). Die Messung des fetalen Magnetokardiogramms ist ab dem zweiten Trimenon und kontinuierlich bis Ende der Schwangerschaft durchführbar.

Mit dem fMKG ist eine Darstellung des gesamten PQRST-Komplexes möglich, und damit die Analyse der Strecken und Wellen. Dies führte in den letzten Jahren zu immer genaueren Diagnosen, wie zum Beispiel die Befundung von ventrikulären Tachykardien und supraventrikulären Extrasystolen (van Leeuwen et al., 1995; Kähler et al., 2001; Kähler, 2003).

Das fetale MKG zeichnet nichtinvasiv und direkt das vom Herzen kommende Signal auf. Magnetokardiographisch erhobene Daten ermöglichen es somit, Herzschlagzeitreihen mit höherer zeitlicher Auflösung (z.B. 1000 Hz bzw. 1 ms) zu gewinnen, die eine exakte Analyse der Herzfrequenzparameter zulassen. Dies ist sonst nur mit der invasiven internen fEKG Ableitung oder mit einer erheblich reduzierten Signalqualität (niedriges Signal-Rausch-Verhältnis) durch die externe Ableitung möglich.

2.3 Prinzip biomagnetischer Untersuchungen des Feten

Die bei jedem Herzschlag fließenden elektrischen Ströme durch den Körper verursachen neben den elektrischen auch schwache magnetische Felder. Seit langem wird das Aufzeichnen und Auswerten der elektrischen Felder in der Medizin zur Diagnose von Krankheiten genutzt. In den letzten Jahren ist auch die Messung der magnetischen Felder möglich geworden. Die Stärke dieser Felder (MKG ca. 5×10^{-3} fT) ist um mehr als fünf Größenordnungen kleiner als die des Erdmagnetfeldes (5×10^{-10} fT) (Hauelsen, 2002). Das heißt es werden hohe Forderungen an die Sensitivität der Messgeräte gestellt. Zur Detektion der biomagnetischen Felder werden im Biomagnetometer sehr empfindliche SQUID-Sensoren eingesetzt. SQUID ist die Abkürzung für supraleitende Quanten-Interferenz-Detektoren und deutet auf die Supraleitung in den Messsensoren hin.

Viele Metalle, Halbleiter und Legierungen ändern ihre elektrischen Eigenschaften, wenn sie auf bestimmte Temperaturen gekühlt werden. Bei einer Kühlung (beim MKG mit flüssigem Helium ($-272,1^\circ\text{C}$) bzw. Stickstoff ($-209,99^\circ\text{C}$)) nahe dem absoluten Nullpunkt ($-273,15^\circ\text{C}$) verschwindet der elektrische Widerstand dieser Materialien plötzlich. Die Stoffe werden supraleitend. Dieses Phänomen lässt sich durch die Bildung von Cooper-Paaren erklären. Zwei Elektronen treten durch gegenseitige Wechselwirkung ihres Kristallgitters in einen gemeinsamen Quantenzustand. Dieser ist energetisch günstiger, so dass unterhalb der kritischen Temperatur die thermische Energie nicht mehr ausreicht, um die Cooper-Paare anzuregen. Damit können sie bei Stößen mit anderen Atomen keine weitere Energie abgeben und haben somit keinen elektrischen Widerstand mehr (Scholz, 2002).

Im Gradiometer werden mit zwei einander entgegengesetzten Spulen, die von einem fernen Magnetfeld induzierten Spannungen, gleichermaßen eingefangen und heben sich gegenseitig auf. Mit diesem Mechanismus können Fernfelder unterdrückt werden.

Ein nah aufgenommenes magnetisches Feld beeinflusst hingegen nur eine Windung, dadurch können die Störfelder (ferne Magnetfelder) von den zu messenden Feldern (nahe Magnetfelder) unterschieden werden.

Die Nahfeldspule kann die sich im Herzen ständig ändernden Magnetflüsse auffangen und leitet sie weiter zu einer SQUID-Empfangsspule. Im SQUID können sehr kleine Flussänderungen gefunden und der Signalverarbeitung weitergeleitet werden.

Mehrkanalsysteme ermöglichen es den magnetischen Fluss an verschiedenen Stellen der Körperoberfläche zu registrieren und damit eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung der Messdaten zu gewinnen.

Um das extrem schwache magnetische Feld aufzeichnen zu können, ist es nötig, neben den hochsensiblen SQUID-Sensoren, die Umgebung des Messplatzes von elektromagnetischen Störsignalen (z.B: Straßenverkehr, das Erdmagnetfeld oder Radiowellen) abzuschirmen. Dafür ist eine magnetische Abschirmkammer nötig.

2.4 Betamethason

Die Nebennierenrinde besteht aus drei Schichten. In der Zona reticularis werden Androgene, in der Zona fascicularis Glukokortikoide und in der Zona glomerulosa Mineralokortikoide gebildet. 1855 schrieb Thomas Addison zum ersten Mal von Patienten, die durch eine Zerstörung der Nebennieren gestorben waren, und vermutete damit die Lebensnotwendigkeit dieses Organs (Kaiser und Kley, 1992). Erst nach mehr als 35 Jahren gelang es Forschern Hormone aus der Nebenniere zu separieren.

Kandall extrahierte 1934 das Hormon Kortison, 1944 gelang ihm die erste Synthese (Kaiser und Kley, 1992). Danach kam es durch weitere Forschungen zu einer umfangreichen Nutzung des Kortisons in der Therapie von rheumatoiden Erkrankungen.

Kortison ist ein körpereigenes Hormon der Nebennierenrinde, ein Glukokortikoid. Die Hauptwirkung des Hormons betrifft den Glukosestoffwechsel. Kortison ist ein Gegenspieler des Insulins. Es erhöht den Glukosespiegel im Blut durch eine Senkung des Zuckertransportes in die Zelle. In der Leber wird unter dem Einfluss von Glukokortikoiden vermehrt Glukose

neu gebildet. Kortison hat außerdem Effekte auf den Fettstoffwechsel (Lipolyse und in hohen Dosen Neubildung von Fetten), auf den Proteinstoffwechsel (Erhöhung der Aminosäuren im Blut und damit Verringerung der Muskelmasse) und auf den Mineralhaushalt des Menschen (Natrium- und Wasserretention und Kalium- und Calciausscheidung). Außerdem wirkt es antientzündlich, indem es die frühen Entzündungszeichen, wie z.B. Überwärmung und Schwellung, durch eine Reduzierung der Kapillarpermeabilität und den Austritt von Makrophagen und Leukozyten, verhindert. Die immunsuppressiven Effekte der Glukokortikoide sind die Folge einer Umverteilung der immunkompetenten Zellen, mit einer Verminderung der Lymphozyten, der eosinophilen- und basophilen Granulocyten, und einer Erhöhung der neutrophilen Granulocyten, im peripheren Blut (Oberdisse, 1997).

1955 gelang es einer amerikanischen Forschungsgruppe Kortison zu dehydrieren (Kaiser und Kley, 1992). Das Ergebnis war Prednison, welches vier- bis fünfmal stärker antiphlogistisch wirksam war als Kortison und kaum den Wasser- und Mineralhaushalt beeinflusste. Der gleiche Schritt der Dehydrierung am Prednison führte zur Synthese des Prednisolons.

Seit dieser Zeit wurden immer wieder neue Veränderungen am Molekül durchgeführt. Das Ergebnis waren viele verschiedene Präparate, die sich in ihrem Einsatzgebiet unterscheiden.

Einsatzgebiete der Glukokortikoide sind z. B. die Substitution der fehlenden Hormone bei Nebenniereninsuffizienz, rheumatischen und allergischen Erkrankungen, entzündlichen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Leber, der Lunge, der Haut und der Augen. Besonders anerkannt sind der immunsuppressive Einsatz bei Transplantationen und die Kombinationstherapie mit Zytostatika.

Die Wirkung der Glukokortikoide erfolgt über Rezeptoren. Diese Rezeptoren befinden sich in jeder Zelle des Menschen im Zytoplasma. Sie unterscheiden sich jedoch in ihrer Anzahl und in der Stärke der Bindung. Kortikoide diffundieren in die Zelle und binden sich an den Rezeptor. Durch das Aneinanderheften wird vom Rezeptor ein Protein, welches zur Familie der Hitzeschockproteine gehört, gelöst und somit die DNA-Bindungsdomäne des Rezeptors freigegeben. Der Komplex kann jetzt aktiviert die Zellkernmembran durchwandern und sich an DNA-Abschnitte der Chromosomen heften. Dieser Vorgang induziert weiterhin die Transkription von speziellen Proteinen. Diese Proteine haben Einfluss auf die Synthese der Enzyme der Arachidonsäurekaskade.

Es gibt heute sehr viele Abkömmlinge des Kortisols. Sie werden synthetisch hergestellt und haben unterschiedlich abgestufte antiphlogistische Wirkungen und mineralokortikoide Eigenschaften. Dexamethason und Betamethason sind Präparate, die vom amerikanischen National Institute of Health zur Routinemedikation bei drohender Frühgeburt vor der 32. SSW empfohlen werden (NIH, 1994). Sie haben im Vergleich zum Kortisol eine dreißigmal stärkere antientzündliche Wirkung, aber fast keinen Einfluss auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt. Beide synthetischen Glukokortikoide haben sehr ähnliche biochemische und pharmakologische Eigenschaften.

Wesentliche Unterschiede bestehen darin, dass der freie und therapeutisch wirksame Anteil von Betamethason fast doppelt so hoch ist wie der von Dexamethason. Die Plasmahalbwertszeit von Dexamethason ist geringer als die von Betamethason (5 Stunden). Betamethason hat eine viel höhere Affinität zum Glukokortikoidrezeptor der fetalen Lunge (Henson, 1997). Die biologische Wirksamkeit hat eine Halbwertszeit von 36 bis 72 Stunden (Ammom, 2001).

Liggins et al. führten in den sechziger Jahren tierexperimentelle Untersuchungen an Schafen durch, in denen bewiesen werden konnte, dass die Schwere des Atemnotsyndroms zu früh geborener Lämmer gesenkt werden kann, indem man dem Mutterschaf pränatal Kortikoide verabreichte (Liggins, 1969).

Seit mehr als 25 Jahren werden Glukokortikoide in der Geburtshilfe verwendet, um bei einer drohenden Frühgeburt die Reifung des fetalen Lungengewebes zu beschleunigen. Die Wirkungen auf das Kind sind jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt.

In Studien konnte festgestellt werden, dass es durch die Behandlung mit unterschiedlichen synthetischen Kortikoiden in äquivalenten Dosen, zu einer vergleichbaren gesteigerten Lezithinsynthese im Lungengewebe kommt (Haggenmüller, 1992).

Glukokortikoide führen zu einem Anstieg der Surfactant-Proteine A, B, C und D und zur Stimulation von Synthetasen und Transferasen als Schlüsselenzyme der Phospholipidsynthese. Weitere Wirkungen auf die Lunge sind ein Anstieg der Lungencompliance und des Lungenvolumens, eine verbesserte strukturelle Entwicklung der Lunge (Zytodifferenzierung und Anhäufung von Mesenchym mit schmalen Alveolarsepten), eine gesteigerte Antwort auf Surfactantapplikation nach der Geburt und somit eine verbesserte respiratorische Funktion und höhere Überlebenschancen (Ballard und Ballard, 1995).

Dubiel et al. zeigten 1997 mittels Ultraschall an 20 untersuchten Schwangerschaften, dass die fetale Lungenperfusion nach Steroidgabe verbessert wird. Der Medikamentenapplikation folgte eine Vasokonstriktion, die zu einem Anstieg des Blutdruckes im Lungenkreislauf führte und somit zum Anstieg der Durchblutung (Dubiel et al., 1997).

Glukokortikoide beeinflussen neben der Lunge auch noch andere Organe des Feten.

Das auch die Durchblutung des Gehirns durch Steroide beeinflusst wird, konnten Schwab et al. anhand der Untersuchung von fetalen Schafen eruieren (Schwab, 2001a). Dabei wurde nach Gabe von Betamethason eine Vasokonstriktion der zerebralen Durchblutung festgestellt. Weiterhin konnte ein erhöhter arterieller Blutdruck aufgrund einer erhöhten Blutviskosität und eines erhöhten peripheren Gefäßwiderstandes festgestellt werden. In einer weiteren Studie mit Schaffeten gelang es Schwab et al. eine Abnahme der kortikalen EEG-Aktivität 24 Stunden nach Betamethasontherapie aufzeichnen (Schwab et al., 2001b).

Kähler et al. beobachteten einen signifikanten Abfall des Widerstandes in der Umbilikalarterie und eine Konstriktion des Ductus arteriosus (Kähler et al., 2004).

Weitere Untersuchungen zeigten, dass es kurze Zeit nach Applikation der Medikamente zu einer Relaxation der Blutgefäße der Plazenta kam, die wahrscheinlich durch eine Sensibilisierung der Gefäßrezeptoren auf Dopamin hervorgerufen wurde (Kraczkowski et al., 1989).

Meizner et al. untersuchten den Einfluss der Steroide auf die kindlichen Bewegungen und beobachteten, dass hohe Dosen zu einer Abnahme der intrauterinen Aktivität führten. Im Widerspruch zu den vorherigen Untersuchungen, resultiert dieses Phänomen jedoch nicht aus einer geringeren Durchblutung der Umbilikalgefäße, die immer konstant bleibt, sondern wahrscheinlich aus dem direkten Einfluss auf die Skelettmuskulatur (Meizner et al., 1998).

Betamethason führt weiterhin vorübergehend zur signifikanten Reduzierung der fetalen Atembewegungen und der fetalen Herzfrequenzvariabilität (Mulder et al., 1994).

Derks et al. beschreiben in einer Untersuchung von 31 Frauen zwischen der 26. und 32. Schwangerschaftswoche mit Betamethasontherapie eine Reduktion der fetalen Körperbewegungen um 50 % des Ausgangswertes am 2. Tag, sowie eine Reduktion der kurz- und langfristigen Herzfrequenzveränderungen. Auch kam es zu fehlenden Atembewegungen über längere Zeiträume. Die Werte normalisierten sich bis zum 4. Tag nach Therapie wieder (Derks et al., 1995).

Tierexperimentell konnte nach mehrmaliger antenataler Therapie mit Glukokortikoiden ein reduziertes Geburtsgewicht und ein erhöhtes Risiko eines metabolischen Syndroms festgestellt werden (Barker et al., 1990, Newnham et al., 1999). Bei Nachuntersuchungen von

Kindern, die vor der Geburt Betamethason erhalten hatten, wurde kein negativer Einfluss auf die neurologische und psychosoziale Entwicklung sowie auf das Wachstum beobachtet (Reisenberger und Egarter, 2000).

2.5 Regulation der fetalen Herzfrequenz

Die Herzfrequenz ist definiert durch die Anzahl der Herzschläge des pro Minute. Das Schlag-zu-Schlag Intervall gibt den Zeitraum zwischen zwei Herzschlägen in Millisekunden an.

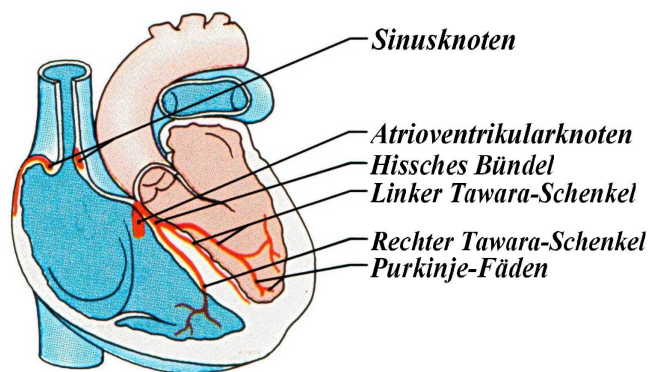


Abb. 1: Reizbildungs- und Reizleitungs-System (Silbernagel und Despopoulos, 1991)

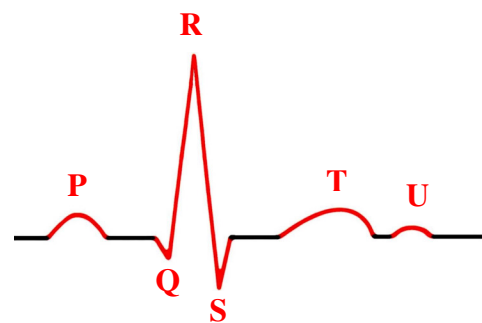


Abb. 2: EKG-Kurvenverlauf (Börger, 1987)

Jeder Schlag wird durch ein Aktionspotential, das seinen Ursprung im Sinusknoten hat, ausgelöst. Die anschließende Erregungsleitung erfolgt über die Muskelzellen des Vorhofes auf den AV-Knoten. His-Bündel, Tawara-Schenkel und Purkinje-Fasern dienen als Leiter der Erregung, vor ihrer Ankunft im Ventrikelmyokard (Abb. 1). Im EKG entsteht durch die Änderung der Potentialdifferenzen an den verschiedenen Stellen des Herzens ein typischer Kurvenverlauf, der als PQRST-Komplex bezeichnet wird.

Die P-Welle spiegelt die Depolarisation der Vorhöfe wieder. Ihr folgt der QRS-Komplex, der durch die fortschreitende Depolarisation der Herzkammern entsteht. Die Strecke zwischen P-Welle und QRS-Komplex wird als isoelektrisch bezeichnet und markiert die vollständige Erregung der Vorhöfe. Dem QRS-Komplex folgt die ST-Strecke, welche durch die vollständige Erregung der Kammern gekennzeichnet ist. Die Rückbildung der Kammererregung ist sichtbar durch die T-Welle. Meist nicht sichtbar findet sich im Anschluss noch eine diastolische U-Welle, deren Ursache noch nicht geklärt ist (Abb. 2).

Die Messung der Variabilität der Herzfrequenz sollte über die Differenzen der Sinusknotenaktivitäten erfolgen. Dies würde die Berechnung der Zeit zwischen dem Beginn

zweier aufeinander folgender P-Wellen voraussetzen. Es hat sich jedoch gezeigt, dass durch die ungünstigen Amplitudenverhältnisse, die Detektion des Beginns der P-Welle oft nur ungenau oder gar nicht möglich ist. Die Messung der Abstände zwischen zwei R-Zacken ermöglicht eine höhere Genauigkeit der Schlag-zu-Schlag Intervalle und damit der Herzfrequenzvariabilität (Voss und Esperer, 1994).

Die Herzfrequenzvariabilität beschreibt die Schwankungen der RR-Intervalle über einen kurzen Zeitraum von Minuten oder einen längeren Zeitraum von Stunden. In der Kardiologie ist bekannt, dass eine gesunde Herzschlagfolge mit einer ausgeprägten Variabilität einhergeht (Goldberger, 1990). 1978 beschrieben Wolf et al. zum ersten Mal den Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten Herzfrequenzvariabilität und einer gesteigerten Letalität bei Myokardinfarkt (Wolf et al., 1978).

Hammacher et al. postulierten die Herzfrequenzvariabilität als bedeutenden Marker für das fetale Wohlbefinden (Hammacher et al., 1968).

Die Herzfrequenz wird durch verschiedene oszillierende Rhythmen ständig beeinflusst. Zyklische Atembewegungen, Fluktuationen des Blutdruckes, Hormone und zirkadiane Rhythmen prägen die Schlag-zu-Schlag Intervalle. All diese Einflüsse und die Verschaltung neuronaler Regelkreise haben das Ziel, den menschlichen Körper an sich ändernde äußere Bedingungen anzupassen. Die Angleichung erfolgt durch das autonome Nervensystem.

Der Sinusknoten, als Ursprung der Herzaktion, wird sowohl von sympathischen, als auch von parasympathischen Efferenzen erreicht. Änderungen im Blutdruckverhalten und der Atmung führen zu einer Aktivierung von Druck-, Chemo- und Dehnungsrezeptoren in Gefäßen, und somit zu zyklischen Änderungen der Sympathikus- und Parasympathikusaktivität.

Änderungen humoraler Faktoren (Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem) führen zu niederfrequenten Modulationen der Herzfrequenz.

Auch in der Fetalmedizin wird die Herzfrequenzvariabilität benutzt um das fetale Befinden zu beurteilen. Das CTG, in der klinischen Praxis, basiert auf der visuellen Analyse lang- und mittelfristiger Veränderungen, wie zum Beispiel Akzelerationen, Dezelerationen und der Basalfrequenz. Eine genaue Schlag-zu-Schlag Analyse ist auf diesem Wege jedoch nicht möglich. Hierfür nutzt man die fetale Magnetokardiographie zur Detektion kleinerer zyklischer Schwankungen.

In der Embryonalphase entwickeln sich um den einundzwanzigsten Tag aus dem Entoderm zwei Endothelschläuche. Beide Schläuche verschmelzen von cranial nach caudal zu einem Endokardschlauch. Nach Vereinigung der Herzschräuche beginnt das Herz zu schlagen. Im weiteren Verlauf kommt es zur Ausbildung der Herzschrleife, wobei die Einflussbahn des Herzens nach dorsal und cranial, die Ausflussbahn nach ventral und caudal verlagert wird. Ab der 5. Woche ist ein Herzschlag des Feten mit ca. 60-80 Schlägen pro Minute nachweisbar. Ab dem 30. Tag post conceptionem übernimmt der Sinusknoten die Funktion des Schrittmachers (Wigglesworth, 1988). Das fetale Herz schlägt mit einer Herzfrequenz von ca. 175 Schlägen pro Minute. Unter dem Einfluss von Chemorezeptoren, Barorezeptoren und dem autonomen Nervensystem fällt die Herzfrequenz im weiteren Verlauf auf ca. 110-150 Schläge pro Minute ab.

In der frühen Schwangerschaft überwiegt der Einfluss des sympathischen Anteils des autonomen Nervensystems auf die Herzfrequenzvariabilität, während im späteren Schwangerschaftsverlauf zunehmend der parasympathisch modulierte Anteil Einfluss nimmt. Im weiteren Verlauf entwickelt sich die sympathovagale Balance.

Lagercrantz postulierte, dass humorale Faktoren beim menschlichen Feten nur eine untergeordnete Rolle spielen. Somit ist anzunehmen, dass der zunehmende Einfluss des vegetativen Nervensystems hauptsächlich die Herzfrequenzvariabilität beeinflusst (Lagercrantz, 1994).

Für die Beschreibung der Herzfrequenzvariabilität stehen verschiedene Modelle zur Verfügung, auf die im Folgenden eingegangen werden soll.

2.6 Analyse der Herzfrequenzvariabilität

2.6.1 Lineares Modell

Zum linearen Modell zählen Verfahren im Zeit- und im Frequenzbereich. Die Berechnungen des linearen Modells beruhen auf der Auswertung einer Zeitreihe und der Analyse von aufeinander folgenden RR-Intervallen. Lineare Parameter der Herzfrequenzvariabilität werden als Maße statistischer Verteilungen im Zeitbereich und aus Leistungsdichtespektren im Frequenzbereich berechnet. Dieses Modell kann allerdings nur lineare Zusammenhänge der Herzfrequenzvariabilität erkennen und somit komplexe Verschaltungen der neurovegetativen Regulation nicht komplett erfassen.

Ein lineares System liegt vor, wenn zwischen Signalen Proportionalität herrscht. Das bedeutet bei Vergrößerung eines Signals wird auch das andere Signal vergrößert und umgekehrt. Weiterhin dürfen sich Signale untereinander nicht beeinflussen, es gilt somit das Superpositionsprinzip. Sollten diese Eigenschaften nicht zutreffen, liegt ein nichtlineares oder chaotisches System vor (Wirtz und Nachtigall, 1998; Pompe, 2001).

Die uns interessierenden RR-Intervalle zwischen jeweils zwei Normalschlägen (gesunder Sinusrhythmus ohne kardiale Ektopien) werden als NN-Intervalle bezeichnet. Die nachfolgend aufgeführten Herzfrequenzvariabilitätsmaße entsprechen den Guidelines der Task Force (Task Force, 1996).

Dem **Zeitbereichverfahren** lassen sich drei Gruppen zuordnen:

1. Berechnung der mittleren Herzfrequenz und der NN-Standardabweichung:

<u>MEAN HR</u>	Mittlere Herzfrequenz [min^{-1}]
<u>SDNN</u>	Standardabweichung aller NN-Intervalle [ms], Maß für die Gesamtvariabilität

2. Statistische Verfahren: Berechnung von Werten benachbarter NN-Intervall-Differenzen:

<u>RMSSD</u>	Quadratwurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Abweichungen benachbarter NN-Intervall-Differenzen [ms], kennzeichnet schnellere Fluktuationen, beeinflusst durch den vagalen Rhythmus
<u>SDSD</u>	Standardabweichung der Differenzen zwischen allen benachbarten NN-Intervallen [ms]
<u>pNN5/10/20</u>	Anzahl der benachbarten NN-Intervalle, die um mehr als 5/10/20 ms differieren, dividiert durch die Gesamtzahl [%]
RMSSD, SDSD und pNN5/10/20 gelten als Maße der Kurzzeitvariabilität (parasympathikusmoduliert).	

3. Geometrische Verfahren: Beruhen auf der Auswertung der NN-Intervallverteilung:

<u>TINN</u>	Interdezilabstand der Häufigkeitsverteilung der NN-Intervalle
<u>HRVtri</u>	Gesamtzahl aller NN-Intervalle dividiert durch die maximale Häufigkeit, die unter Anwendung einer Dreiecksinterpolation ermittelt wird
TINN und HRVtri gelten als Indizes für die Gesamtvariabilität.	

Indizes aus dem **Frequenzbereich** werden unter Verwendung der Fast Fourier Transformation berechnet. Hierbei werden die Herzfrequenzfluktuationen in die ihnen zugrunde liegenden Frequenzen separiert (Voss und Esperer, 1995).

Beim Gesunden schwankt das Signal der Herzfrequenz mit ausgeprägter Variabilität. Sind diese Schwankungen (Fluktuationen) periodisch und innerhalb bestimmter Grenzen, können sie mittels der Spektralanalyse getrennt und im Powerspektrum als VLF-, LF- und HF-Oszillationen separat bewertet und beschrieben werden.

Für die VLF (very low frequency in s^2) ist bis heute noch keine physiologische Bedeutung bewiesen. Thermoregulation und Hormone könnten eine mögliche Ursache sein (Sroka, 2000).

Die LF (low frequency in s^2)-Komponente unterliegt dem Einfluss der sympathischen und vagalen Modulation. Sie wird für Feten im Bereich zwischen 0,04 und 0,15 Hz angenommen (Sibony et al., 1995). Während baroreflektorischer Erregung des Sympathikus und gleichzeitiger Blockade des Parasympathikus, sowie umgekehrt einer Stimulation des Parasympathikus bei Blockierung des Sympathikus, kam es zu einer Steigerung der LF. Da man somit die LF nicht konkret dem sympathischen Teil des autonomen Nervensystems zuordnen kann, wurde versucht, durch Berechnungen die sympathische Komponente herauszufiltern. Dabei kam es zur Berechnung des LF/HF-Quotienten. Doch seine Aussagekraft für die sympathovagale Balance ist nicht unbestritten (Sroka, 2000).

HF (high frequency in s^2) kennzeichnet Kurzzeitfluktuationen ausgelöst durch reine vagale Aktivitäten. Pomeranz et al. fanden 1985 heraus, dass die Gabe von Atropin fast vollständig zum Verschwinden der HF-Frequenzen führt (Pomeranz et al., 1985). Weitere Studien ergaben bei Stimulation der vagalen Aktivität eine Steigerung der HF (Malliani et al., 1991). Der Frequenzbereich für die HF von Ungeborenen wird auf der Basis der vorliegenden Literatur analog zur Erwachsenenkardiologie zwischen 0,15-0,4 Hz angenommen (Malik und Camm, 1993; Zhuravlev et al., 2002).

Die Total Power in s^2 beschreibt die Gesamtleistung des Powerspektrums. Sie ist ein Maß für die Komplexität.

Zusätzlich zu den etablierten Herzfrequenzvariabilitätsparametern der Task Force wurden in dieser Arbeit Indizes auf Basis des nichtlinearen Modells bestimmt.

2.6.2 Nichtlineares Modell

Die Steuerung der menschlichen Herzaktion ist ein komplexes System. Auf den Sinusknoten wirken Größen, die seine Funktion gleichzeitig stimulieren und hemmen können. Es sind adaptive Prozesse, die sich an sich ändernde äußere und innere biologische Einflüsse anpassen (Langhorst et al., 2002; Zwiener et al., 2002). Um diese Modulationen in die Auswertung zu involvieren, wird nicht von einem linearen, sondern von nichtlinearem Verhalten ausgegangen. Für die Charakterisierung bzw. vollständige Beschreibung nichtlinearen Verhaltens werden Verfahren der komplexen Signalanalyse benötigt.

In einem nichtlinearen System ist die Vorhersagbarkeit gering. Die Verdopplung eines Eingangssignals muss nicht gleichzeitig die Verdopplung des Ausgangssignals bedeuten. Aufgrund von unterschiedlichen Einflussfaktoren können zwei gleiche Eingangssignale zu unterschiedlichen Ausgangssignalen führen (Hoyer et al., 1998; Hoyer et al., 2003).

Dass auch die fetale Herzfrequenzvariabilität nichtlineare Eigenschaften aufweist, konnten Cysarz et al. und Goldberger in Studien nachweisen (Cysarz et al. 2000, Goldberger 1990).

Eine Analysemethode zur Quantifizierung nichtlinearer Eigenschaften der Herzfrequenzvariabilität ist die in dieser Studie angewandte Auto Mutual Information oder auch Autotransinformation. Während mit der herkömmlichen Autokorrelationsanalyse nur lineare Eigenschaften eines Signals bzw. einer Zeitreihe untersucht werden, ermöglicht die Autotransinformationsanalyse auch die Betrachtung nichtlinearer Eigenschaften einer Zeitreihe (Hoyer et al., 2000).

Die Autokorrelationsfunktion (ACF) beschreibt die Vorhersagbarkeit einer Zeitreihe aufgrund linearer statistischer Zusammenhänge (Pompe, 1999). Die ACF entsteht indem die zu untersuchende Zeitreihe einmal über sich selbst geschoben wird und zu jedem einzelnen Verschiebungsschritt ein Korrelationskoeffizient, aus den Varianzen der Originalzeitreihe und der verschobenen Zeitreihe sowie aus der Kovarianz beider Zeitreihen, berechnet wird. Je näher die Korrelationskoeffizienten der ACF bei Eins liegen, desto mehr sind die Werte der

Zeitreihe miteinander korreliert bzw. voneinander abhängig und desto vorhersagbarer ist diese Zeitreihe. Geht der Abfall der Autokorrelationsfunktion "ACF decay", beginnend vom Verschiebewert Null (keine Verschiebung bzw. identische Zeitreihen) bis zu einem folgenden Verschiebewert n ($=\text{decay}$), gegen Null so sind bei Wissen eines Zeitreihenwertes die nächsten n Werte der Zeitreihe nahezu vollständig vorhersagbar. In dieser Studie wurde zur Berechnung des "ACF decay" nur der Abfall der Autokorrelationsfunktion zum nächsten ($\text{decay}=1$) Herzschlag untersucht.

Wie bereits erwähnt kann eine Korrelationsfunktion nichtlineare Abhängigkeiten zwischen Zeitreihen nicht erkennen. Somit würden möglicherweise bestehende nichtlineare Zusammenhänge nicht sichtbar bzw. unerkannt bleiben (Pompe, 1999).

Die Auto Mutual Information Funktion (AMIF) in [Bit] auch Autotransinformationsfunktion genannt ist in der Lage neben linearen auch nichtlineare Zusammenhänge aufzudecken. Sie beschreibt die Vorhersagbarkeit einer Zeitreihe aufgrund des Informationsflusses, der komplexe und nichtlineare Zusammenhänge berücksichtigt. Die Berechnung der einzelnen Werte der AMIF erfolgt indem die zu untersuchende Zeitreihe einmal über sich selbst geschoben wird und für jede Verschiebung (decay) die gemeinsame bzw. verbundene Shannon-Entropie beider Zeitreihen ermittelt und von der Summe der Einzelentropien der Originalzeitreihe und der verschobenen Zeitreihe abgezogen wird. Analog zum linearen Parameter "ACF decay" beschreibt der nichtlineare Parameter "AMIF decay" in [Bit/Sample] den Abfall der AMIF zum nächsten Herzschlag ($\text{decay}=1$) und gibt Aussagen zur Vorhersagbarkeit einer Zeitreihe.

Phasenrandomisierte surrogate Daten berücksichtigen nur die linearen Signaleigenschaften einer zu untersuchenden Zeitreihe. Dies bedeutet, dass lineare Maße wie Mittelwert, Standardabweichung und Leistungsspektrum von Originalzeitreihe und resultierender Surrogatzeitreihe gleich sind. Die surrogate AMIF (AMIF sur) in [Bit] beschreibt also die Vorhersagbarkeit aufgrund des Informationsflusses unter Beschränkung auf die linearen Signalanteile (Theiler et al., 1992).

Surrogate Daten dienen der statistischen Absicherung der nichtlinearen Parameter. Um nichtlineare Analyseverfahren anwenden zu können, sind möglichst lange Zeitreihen notwendig. Mit zunehmender Zeitreihenlänge nehmen allerdings auch die stochastischen Ereignisse in den Zeitreihen zu, wodurch die Aussagekraft nichtlinearer Methoden beeinträchtigt wird. Mit Hilfe von surrogaten Daten wird überprüft, ob wirklich ein

nichtlinearer Prozess vorliegt, oder aber nur vorgetäuscht wird. Unterscheiden sich die nichtlinearen Parameter, die unter Verwendung der Originalzeitreihe verwendet wurden von denen die aus den surrogaten Datenreihen gewonnen worden, so ist Nichtlinearität nachgewiesen (Unbehauen, 1998).

Die traditionellen linearen Herzfrequenzvariabilitätsmaße, wie z.B.: SDNN (Schwankungsbreite) beschreiben Amplitudeneigenschaften (Abb. 3).

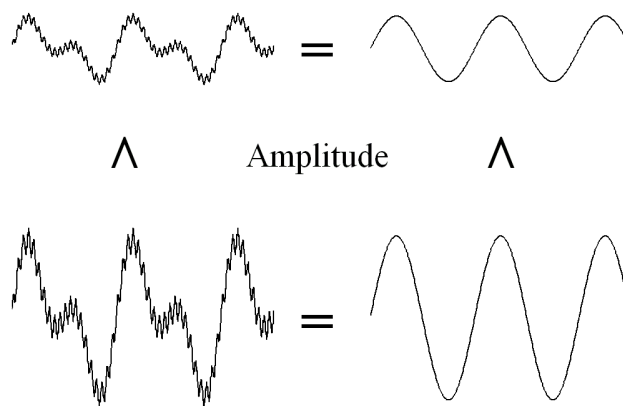


Abb. 3: Lineare Herzfrequenzvariabilitätsmaße basieren auf der Beschreibung von Amplitudeneigenschaften

Die AMIF beschreibt die Vorhersagbarkeit (Regelmäßigkeit) unabhängig von der Signalamplitude (Abb. 4).

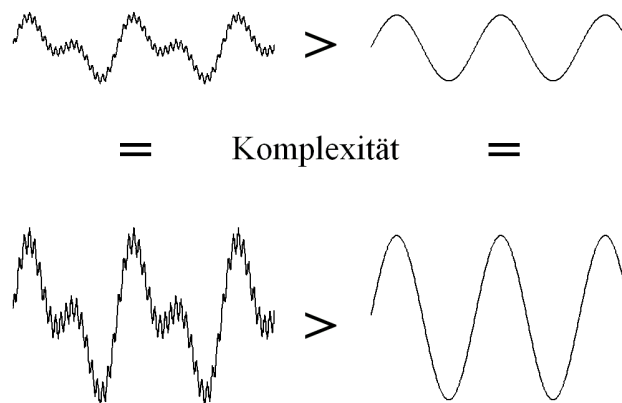


Abb. 4: Nichtlineare Herzfrequenzvariabilitätsmaße basieren auf der Beschreibung der Komplexität

Eine schlechtere Vorhersagbarkeit bedeutet eine höhere Zufälligkeit und damit eine höhere Komplexität.

In dieser Arbeit wurden für den **nichtlinearen Bereich** folgende Parameter berechnet:

AMIF decay [Bit/Sample]	Abfall der Autotransinformationsfunktion zum nächsten Herzschlag (decay=1)
AMIF total [Bit]	Integral über alle Werte der Autotransinformationsfunktion
AMIF sur decay [Bit/Sample]	Abfall der Autotransinformationsfunktion phasenrandomisierter surrogater Daten (decay=1).

2.7 Physiologische Einflussfaktoren auf die fetale Herzfrequenzvariabilität

Als physiologische Einflussfaktoren auf die Ergebnisse der Herzfrequenzanalyse müssen das Gestationsalter und der zum Zeitpunkt der Untersuchung vorliegende fetale Aktivitätszustand betrachtet werden (Schneider et al., 2008).

Mit steigendem Gestationsalter kommt es zu einem Anstieg der HFV (van Leeuwen et al., 1999; Hoyer et al., 2009). Dieser Anstieg betrifft in unterschiedlichem Maße alle linearen Parameter der fetalen HFV (van Leeuwen et al., 1999; van Leeuwen et al., 2003; Hoyer et al., 2009).

Zusätzlich verhalten sich die Parameter der fetalen HFV unterschiedlich in Abhängigkeit von der vorliegenden fetalen Aktivität (Frank et al., 2006; Schneider et al., 2008; Schneider et al., 2009).

Die Beschreibung der fetalen Aktivitätszustände geht auf Nijhuis et al. zurück (Nijhuis et al., 1982). Es wurden durch Nijhuis et al. 4 Verhaltenszustände des Feten beschrieben, die unter anderem durch ein charakteristisches, visuell klassifizierbares Zeitverlaufmuster der fetalen Herzfrequenz charakterisiert sind:

1F-Stadium:	gelegentliche Körperbewegungen, sonst Ruhe, keine Augenbewegungen, geringe Herzfrequenzvariabilität mit Akzelerationen während einer Bewegung, regelmäßige Atembewegungen, vergleichbar mit postnatalem Non-REM-Schlaf
2F-Stadium:	häufige und periodische Körperbewegungen, durchgehend Augenbewegungen, große Herzfrequenzvariabilität mit Akzelerationen

während einer Bewegung, unregelmäßige Atembewegungen, vergleichbar mit postnatalem **REM-Schlaf**

3F-Stadium: keine Körperbewegungen, periodische Augenbewegungen, deutlichere Herzfrequenzvariabilität als im 1F-Stadium, durchgehend periodische Atembewegungen, **ruhiger Wachzustand**

4F-Stadium: häufige und lang anhaltende Körperbewegungen, konstante Augenbewegungen, häufige Akzelerationen und instabile Herzfrequenz, **aktiver Wachzustand**

3 ZIELE DER ARBEIT

Die Wirksamkeit einer antenatalen Lungenreifeinduktion mit synthetischen Glukokortikoiden konnte in vielen Studien gezeigt werden. In den letzten Jahren sind allerdings eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt worden, in denen auch extrapulmonale Einflüsse beim Feten unter der antenatalen Therapie mit Glukokortikoiden festgestellt werden konnten.

Die Herzfrequenzvariabilität ist eine Möglichkeit des autonomen Nervensystems auf äußere Einflüsse zu reagieren. Bisherige Studien, die die Wirkung von Betamethason auf die Herzfrequenzvariation untersuchten, basierten auf CTG-Messungen. Die fMKG bietet eine um ein Vielfaches höhere zeitliche Auflösung und damit die Möglichkeit, die Herzfrequenzvariabilität von Schlag zu Schlag zu untersuchen. Damit ist eine wesentlich genauere Abschätzung der Einflüsse beider Schenkel des autonomen Nervensystems möglich.

In dieser prospektiven Studie soll:

- 1.) Eine Prüfung der Wirkung von Betamethason auf die fetale Herzfrequenzvariabilität anhand der bisher etablierten Parameter im linearen Bereich (Zeit- und Frequenzanalyse) erfolgen. Dabei sollen erstmals die Effekte der antenatalen Glukokortikoidtherapie auf die fetale Herzfrequenzvariabilität mit Hilfe des zeitlich hochauflösenden fMKGs untersucht werden.
- 2.) Zusätzlich die Betrachtung nichtlinearer Herzfrequenzvariabilitätsparameter (Komplexitätsparameter) erfolgen und geprüft werden, ob mit diesen eine erweiterte Charakterisierung der Wirkung der antenatalen Lungenreifeinduktion mit Betamethason zusätzlich zu den linearen Herzfrequenzvariabilitätsparametern möglich ist.
- 3.) Ein Vergleich der in dieser Studie ermittelten Ergebnisse mit den Ergebnissen aus bisherigen Studien erfolgen und diskutiert werden.

4 MATERIAL UND METHODE

4.1 Studiengruppe

In dieser Studie wurden insgesamt 13 Frauen mit einer drohenden Frühgeburt untersucht. Bei einer Patientin traten Störungen bei der Messung im Biomagnetischen Zentrum auf. Es konnte nicht herausgefunden werden, ob die Störungen durch eingebrachte metallische Gegenstände oder durch Störungen aus der Umgebung des Biomagnetischen Zentrums hervorgerufen wurden. Die Messung musste somit abgebrochen werden.

Zwei weitere Messungen wurden verworfen, da in der Messung vor bzw. nach Betamethasongabe keine akzelerationsfreie Zeitreihe zu eruieren war, somit kein fetaler Ruhezustand vorlag.

Insgesamt gingen also 10 Frauen (Tab. 1) mit einem mittleren Alter von $26,2 \pm 5,8$ Jahren in die Auswertung ein, von deren Feten die Herzfrequenzvariabilität errechnet werden konnte. Die zehn Patientinnen waren aufgrund vorzeitiger Wehentätigkeit in der Abteilung für Geburtshilfe der Frauenklinik der Friedrich-Schiller-Universität in stationärer Behandlung. Eine der Frauen litt zusätzlich an einer Faktor 5-Genmutation.

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Untersuchung waren:

- Schriftliche Einverständniserklärung der Patientinnen
- Einlingsschwangerschaften
- Notwendigkeit der kindlichen Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt
- Ausschluss einer maternalen Erkrankung die das Wohlbefinden des Feten beeinflusst
- Mütterliches Wohlbefinden

Ausschlusskriterien waren:

- Strenge Bettruhe oder vorzeitiger Blasensprung aufgrund einer direkt drohenden Frühgeburt
- Regelmäßige Wehentätigkeit
- Mehrlingsschwangerschaften
- Eklampsie oder Präeklampsie

Patientinnen-nummer	Alter der Patientin	Wehenhemmung durch	Weitere Medikation
1	18	Betasymptomimetika	Folicombin, Gynoflor
2	23		Folicombin, Jodid, Dorithricin, Bromhexin, Magnesium oral
3	27	Betasymptomimetika	Femibion, Vitamin C, Maaloxan
4	26	Nitroglycerin	Folicombin
5	32		Fluomycin, Magnesium oral
6	36	Betasymptomimetika	Fraxiparin P forte 5000 I.E., Gynoflor, Jodid,
7	21		Folicombin, Magnesium oral
8	31	Nitroglycerin	Folicombin, Gynoflor
9	20		Magnesium oral
10	28	Betasymptomimetika	Folicombin, Jodid, L-Thyroxin, Mucofalk, Gynoflor

Tab. 1: Alter und Medikation der schwangeren Frauen

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Feten (Tab. 2) lag bei 2904 ± 531 Gramm. Von den insgesamt 10 Feten wiesen zwei eine fetale Fehlbildung auf. Ein Kind war an einer Gastroschisis erkrankt, ein weiteres Kind an einem Ventrikelseptumdefekt. Der Ventrikelseptumdefekt wurde erst nach der Geburt diagnostiziert. Die Diagnose Gastroschisis war schon vor der Geburt durch Ultraschalluntersuchungen gestellt worden. Fünf Kinder wurden zu früh geboren, zwei Kinder durch einen Kaiserschnitt entbunden. Alle Kinder wurden lebend geboren. Den niedrigsten APGAR-Score (Vitalitätsbeurteilung unmittelbar nach der Geburt nach 1, 5 und 10 min) hatte das Kind das in der 36. SSW zur Welt kam. Es erreichte nach einer Minute nur 2 von 10 zu vergebenden Punkten. Im weiteren postnatalen Verlauf stabilisierte sich sein Zustand deutlich, so dass es nach 10 Minuten 9 Punkte erreichte.

Patientinnen-nummer	vollendete SSW zur Messung	vollendete SSW zur Geburt	Geburts-gewicht in g	Besonderheiten	APGAR nach 1/5/10 min	pH-Nabel-schnurblut
1	32	35	2949	Ventrikelseptumdefekt	3/9/10	7,28
2	31	36	2630	Keine	2/8/9	7,3
3	33	35	2400	Keine	6/7/9	7,17
4	29	37	2990	Keine	9/10/8	7,1
5	30	39	4040	Keine	9/10/10	7,28
6	31	39	3330	Keine	8/9/10	7,26
7	35	37	2510	Keine	8/9/9	7,21
8	31	36	3125	Keine	8/8/9	7,23
9	30	34	2180	Gastroschisis	8/9/10	7,25
10	32	39	2885	Keine	9/9/9	7,29

Tab. 2: Charakterisierung der Feten

4.2 Studienaufbau

Bei dieser Untersuchung handelte es sich um eine prospektive Studie, die von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität geprüft und genehmigt wurde. Die Patientinnen nahmen freiwillig an der Untersuchung teil. Die Medikamentenapplikation erfolgte unabhängig von der Messung, sie war in jedem Falle indiziert.

Die Frauen erhielten eine mündliche und schriftliche Aufklärung von einem der Untersucher und dokumentierten ihr Einverständnis schriftlich.

Es waren während der Messung immer ärztliche Mitarbeiter anwesend. Die Messung konnte zu jeder Zeit von der Patientin abgebrochen werden.

Die Messungen fanden an zwei aufeinander folgenden Tagen statt. Am ersten Tag wurde zwischen 14 und 15 Uhr eine fünfminütige Messung ohne Betamethason durchgeführt. Nach ca. 45 Minuten erhielten die Patientinnen die erste Betamethasondosis. Am nächsten Tag

wurde den Frauen nach 24 Stunden die zweite Dosis Betamethason verabreicht. Die zweite Messung fand anschließend statt. Alle Frauen erhielten 2 mal 12 mg Betamethason.

4.3 Meßsystem

Das bei dieser Arbeit verwendete Meßsystem ist ein heliumgekühltes Multikanal-SQUID-Biomagnetometer der Firma Philips. Als Sensoren fungieren 31 Gradiometer erster Ordnung mit einem Durchmesser von 20 mm und einer Basislänge von 70 mm, die in einer kreisförmigen Anordnung mit einem Durchmesser von 145 mm angeordnet sind (Abb. 5). Das Messgerät befindet sich im Biomagnetischen Zentrum der Klinik für Neurologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena in einer magnetisch geschirmten Kammer (Ak3b, Vakuumschmelze Hanau), mit einem Abschirmfaktor zwischen 10^3 und 10^5 im Frequenzbereich von 1 bis 100 Hz (Nowak, 1998).

4.4 Untersuchungsdurchführung

Vor der Messung wurden mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens die mütterliche Anamnese und der Schwangerschaftsverlauf erfragt.

Anschließend wurden die Probandinnen gebeten alle metallischen Gegenstände abzulegen.

Die schwangeren Frauen platzierten sich liegend auf einem beweglichen Bett auf dem Rücken oder in Halbseitenlage.

Da die fetalen kardialen biomagnetischen Signale sehr schwach sind, war es nötig, den Messkopf des Biomagnetometers so nah wie möglich über dem Herzen des Kindes zu lokalisieren. Die Position des kindlichen Herzens wurde mit einer Ultraschalluntersuchung vor der Messung festgestellt und der Messkopf des Biomagnetometers darauf berührungsfrei und mit geringstem Abstand projiziert (Abb. 5).

Die Messungen hatten eine Dauer von mindestens fünf Minuten. Während der Messungen wurde gleichzeitig das EKG der Mutter aufgezeichnet, um bei der folgenden Auswertung das mütterliche Herzsignal vom kindlichen unterscheiden zu können.

Die Abtastrate betrug 1000 Hz. Durch einen Hardwarefilter wurden Störungen außerhalb der Bandbreite von 0,3-500 Hz herausgefiltert.

Mit der System-Software „CURRY“ (Neuroscan, Neurosoft, Inc., Sterling, VG, U.S.A.) erfolgte die Speicherung, Verwaltung, Verarbeitung und Auswertung der Daten. Die Software befindet sich im Institutsnetzwerk auf „SUN-Workstations“.



Abb. 5: fMKG-Messung einer Patientin

4.5 Software zur Signalaufbereitung

Die zur Signalaufbereitung verwendete Software, „Tachy“ (auf der Basis von PV-Wave), ist in Zusammenarbeit mit dem Labor für Kardiomagnetismus der „Klinik für Innere Medizin III, der FSU Jena entwickelt worden (Leder et al., 2000).

Die mit Curry aufgenommenen Daten werden in Tachy– Daten konvertiert. Danach werden die Daten gefiltert. Die Filterung erfolgt durch zwei verschiedene SGS-Filter (Savitzky-Golay-Smoothing), die die Datensätze glätten. Zum Einen findet eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses statt (1. Filter), zum Anderen werden die QRS-Komplexe besser dargestellt und der Basisliniendrift wird ausgeglichen (2. Filter).

Im nächsten Schritt wurde im mütterlichen EKG-Kanal der QRS Komplex genutzt, um den kompletten Herzerregungsablauf zu mitteln. Der gemittelte PQRST – Komplex der Mutter wurde dann zeitgenau in allen fMKG – Kanälen subtrahiert (Abb. 6 und 7).

Die Subtraktion erfolgt nach dem Prinzip des „maximum coherence matching“ (MCM). Das Programm sucht nach der Markierung des mütterlichen Signals (Template), den gesamten Datensatz nach punktgenauen Signalen ab. Der Vergleich erfolgt mit zwei verschiedenen Methoden. Zuerst wird eine Korrelationsfunktion genutzt, die das markierte mütterliche Signal mit den Signalen aus dem Datensatz einzeln vergleicht. Korrelieren beide Signale (markiertes und gesuchtes) hoch miteinander und sind sich somit sehr ähnlich, werden sie dann im zweiten Schritt mit Hilfe einer RMS-(root mean square) Funktion, welche die Amplitudenübereinstimmung überprüft, in die Triggerliste aufgenommen. Sind sich die Signale nicht ähnlich, wird der Vergleichskomplex verworfen.

Danach erfolgt die Überprüfung der gefundenen Signale durch eine Darstellung der Schlag-zu-Schlag Abstände auf Fehldetektion (Abb. 8). Fehler werden wie oben beschrieben durch Veränderung der Korrelationsfunktion und / oder der RMS-Ratio entfernt.

In einem Sichtfenster kann das gemittelte mütterliche Signal betrachtet und dessen Länge (PQRST) markiert werden (Abb. 9). Zur Verbesserung der Signalqualität wird eine Basislinienkorrektur durchgeführt (Abb. 10).

Mit Hilfe des gemittelten markierten mütterlichen Signals (Abb.10) werden alle maternalen Komplexe aus den Rohdaten subtrahiert, nur die fetalen Herzaktionen verbleiben (Abb. 11).

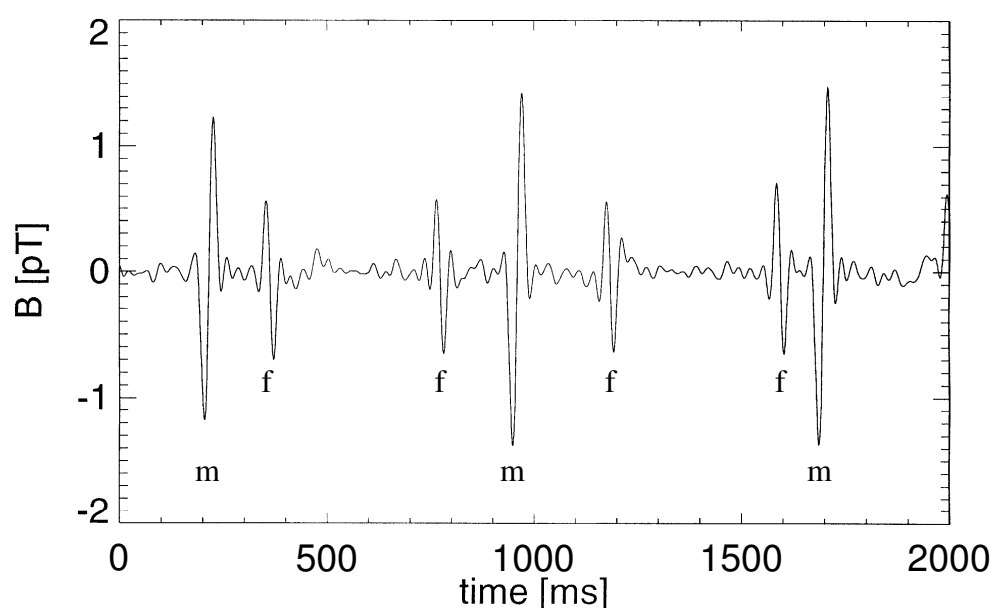


Abb. 6: MKG-Signal mit mütterlichen und kindlichen Herzaktionen nach Filterung

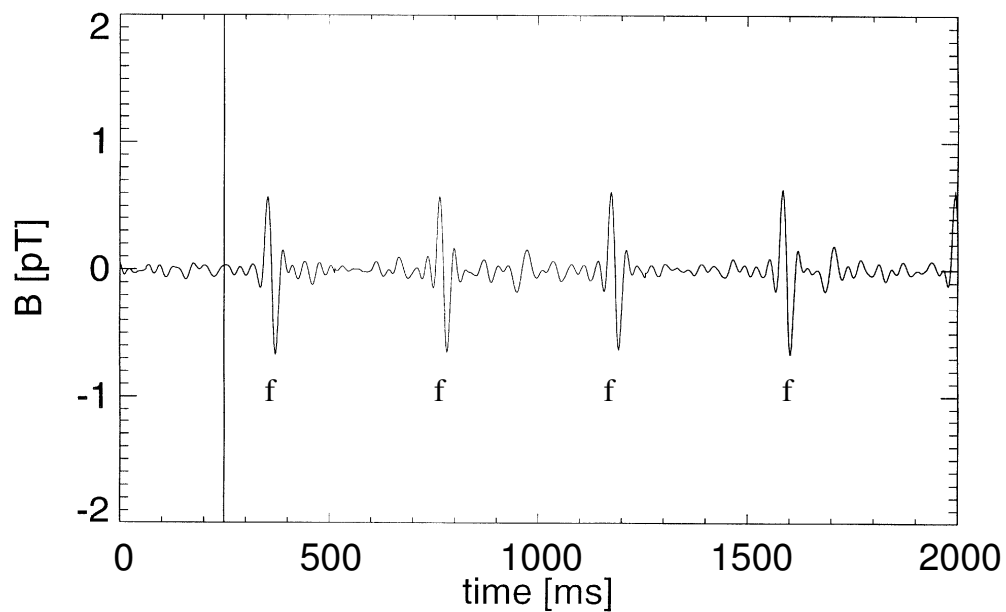


Abb. 7: fMKG-Signal nach Abzug der mütterlichen Herzschläge

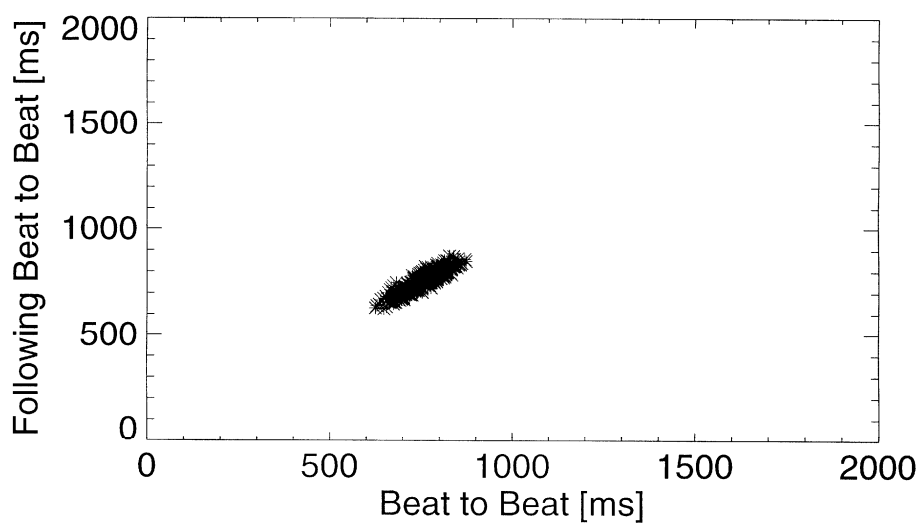


Abb. 8: Schlag-zu-Schlag Darstellung der mütterlichen Signale

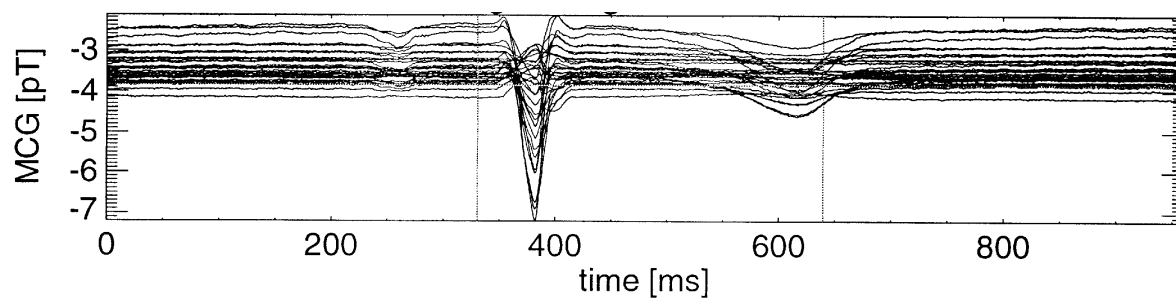


Abb. 9: mütterliches gemitteltes Signal aus allen 31 Kanälen

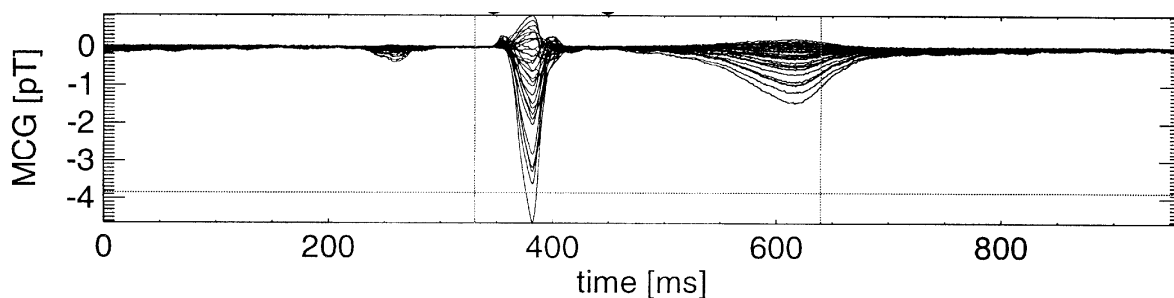


Abb. 10: mütterliches Signal nach Basislinienkorrektur

In der gleichen Weise erfolgt die Mittelung des kindlichen Signals.

Ein Kanal mit gutem Signal-Rausch-Verhältnis wird herausgesucht, der Anfang und die Länge des fetalen QRS-Komplexes (Template) markiert. Dann werden entsprechend der Markierung ähnliche Signale aus den Rohdaten gesucht und mit dem Template verglichen. Signale mit hoher Übereinstimmung werden in den Trigger aufgenommen, Signale mit geringer Ähnlichkeit verworfen.

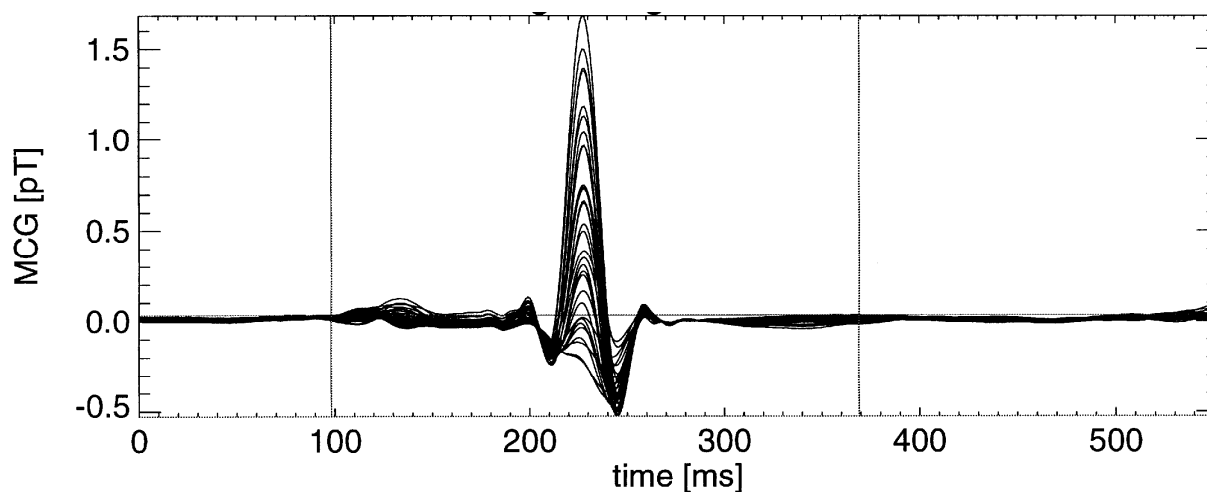


Abb. 11: Summation der fetalen Herzaktionen in allen 31 Kanälen nach Basislinienkorrektur

Als nächstes erfolgt die Kontrolle der gefundenen Signale auf Fehldetektionen durch Darstellung der Schlag-zu-Schlag Intervalle und gegebenenfalls die Fehlerkorrektur durch Modifikation des Korrelationskoeffizienten und der RMS-Ratio (Abb. 12).

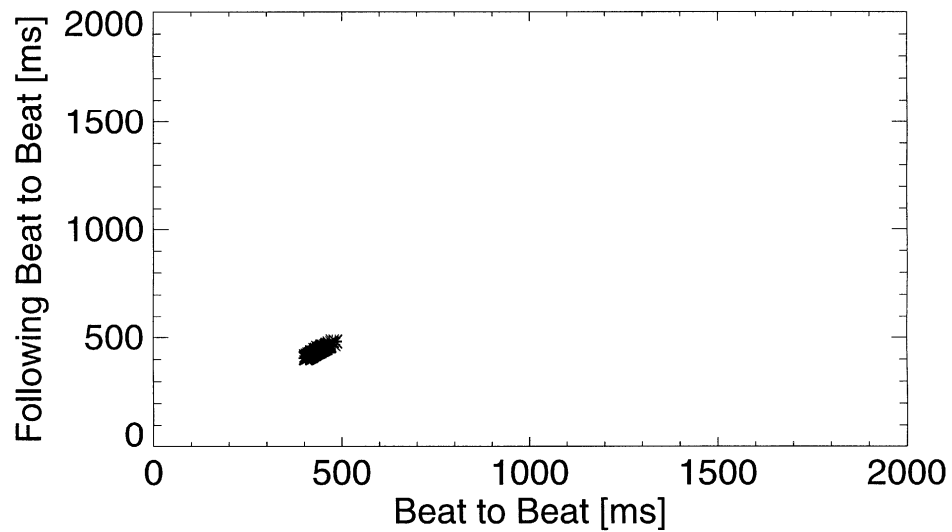


Abb. 12: Schlag-zu-Schlag Darstellung der fetalen Signale

Nach der Entfernung der Fehldetektionen, werden alle gefundenen Schläge in einem Bild dargestellt (Abb. 11). Die Schlag-zu-Schlag Intervalle werden als Textdatei gespeichert und der weiteren Verarbeitung zur Berechnung der Herzfrequenzvariabilitätsparameter zugeführt.

4.6 Software zur Herzfrequenzvariabilitätsberechnung

Die Berechnung der Herzfrequenzvariabilitätsparameter fand im Institut für Pathophysiologie der Universität Jena mit einer MATLAB-Software statt. Aus den im Programm Tachy gefundenen kindlichen QRS-Komplexen und den daraus errechneten Schlag-zu-Schlag Intervallen wurde jeweils eine Zeitreihe der aufeinander folgenden Herzschläge erstellt und wie oben beschrieben als Textdatei gespeichert. Die Herzperiodendauer wurde in Millisekunden angegeben.

Für die Auswahl der zu untersuchenden Zeitreihen galten folgende Kriterien:

- 1.) Die Zeitreihen müssen eine Mindestlänge von 256 Herzschlägen aufweisen. Für jede Patientin wurde vor und nach Medikamentengabe exakt die gleiche Länge der Herzschlagzeitreihen herangezogen, um die Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten (Ronneburger, 2006). Abweichungen einzelner Herzschlagintervalle von mehr als $\frac{1}{3}$ der durchschnittlichen Herzperiodendauer wurden als Artefakte identifiziert und automatisch eliminiert. Alle Messreihen die mehr als 10% Artefakte, bezogen auf die Gesamtzahl der Herzschläge, enthielten wurden verworfen.
- 2.) Um den fetalen Aktivitätszustand zu überprüfen, wurden die aufgenommenen Daten in ihrer gesamten Länge auf Akzelerationen und Dezelerationen überprüft. Eigene Voruntersuchungen haben ergeben, dass die Berechnung der Herzfrequenzparameter entscheidend vom kindlichen Aktivitätszustand abhängt (Schneider et al., 2009). Durch diese visuelle Überprüfung soll die Beeinflussung der HFV-Parameter minimiert werden. Bei Vergleichen zwischen einer bewegten Messung (mit Akzelerationen und Dezelerationen) und einer ruhigen Messung konnte festgestellt werden, dass die HFV-Parameter stark variieren und dass selbst bei einer Gegenüberstellung von zwei bewegten Messungen keine vergleichbaren Parameter berechnet werden konnten (Abb. 13 und 14).

Aufgrund der oben genannten Auswahlkriterien konnten von den 12 mal 2 durchgeführten Messungen nur 10 mal 2 Messungen in die Auswertung eingehen.

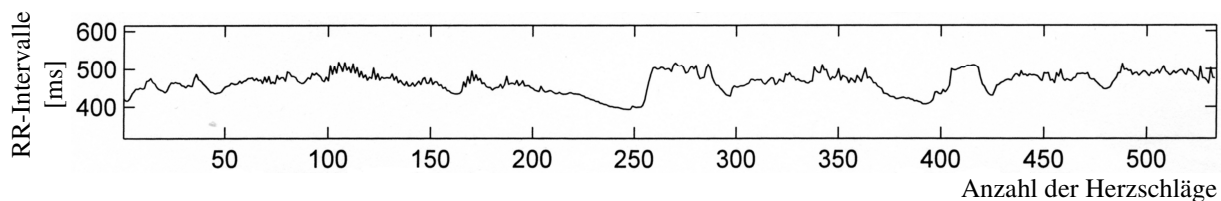


Abb. 13: Fetus im aktiven Zustand

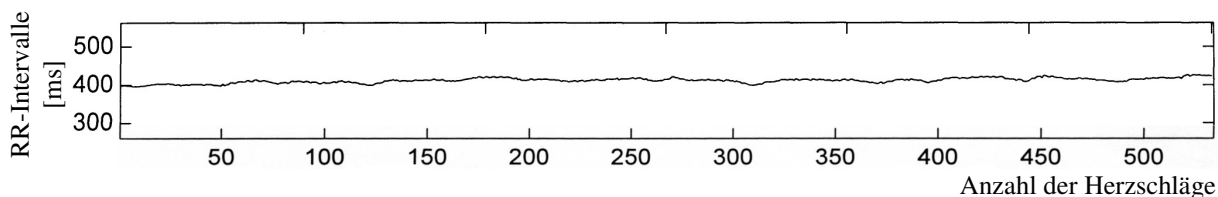


Abb. 14: Fetus im Ruhezustand

Nach dem Einlesen der Schlag-zu-Schlag Intervallzeitreihen wurden diese nach den oben beschriebenen Kriterien ausgewählt und einem MATLAB-Programm zugeführt, das insgesamt 28 Herzfrequenzvariabilitätsparameter automatisch berechnete (Abb. 15).

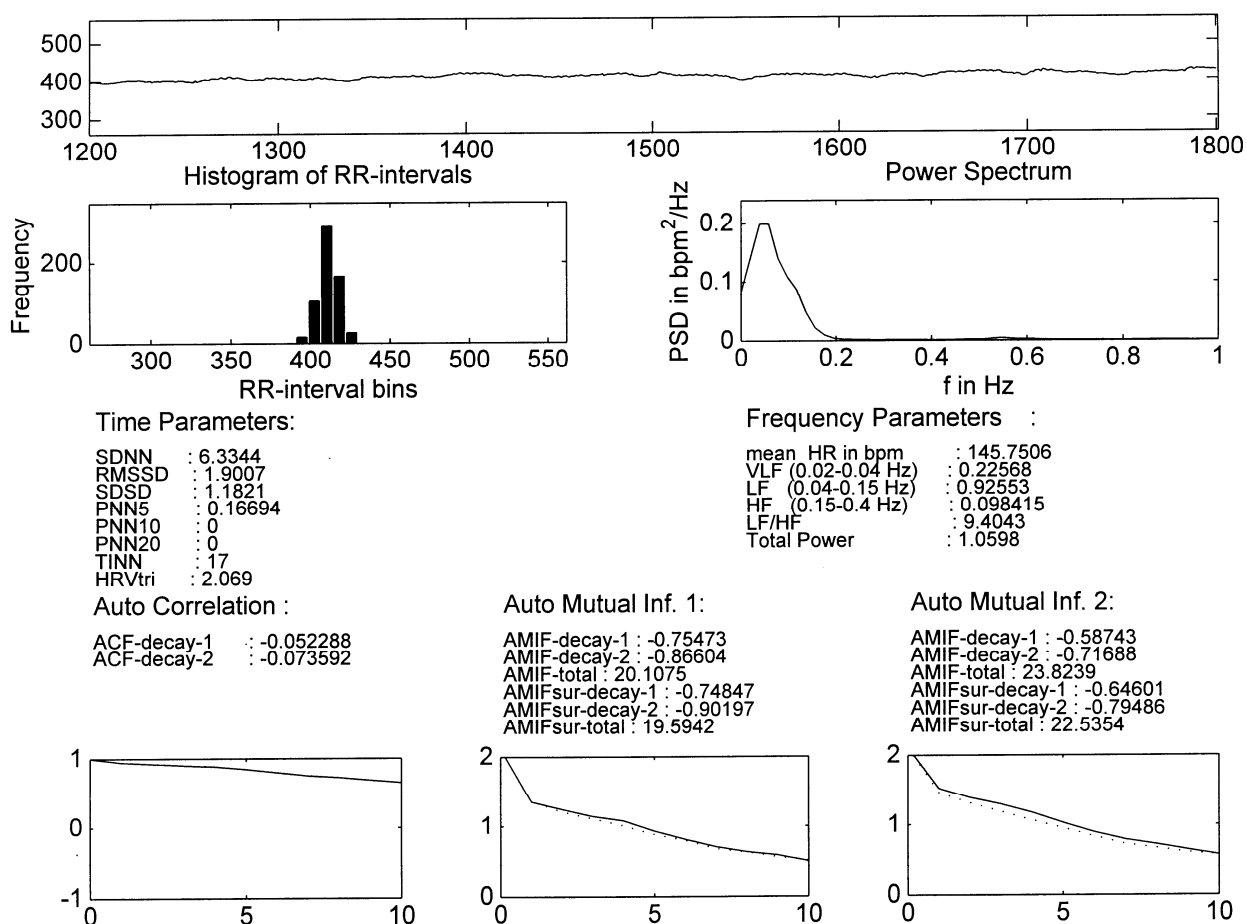


Abb. 15: Darstellung der mittels eines MATLAB-Programms berechneten Herzfrequenzparameter

4.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 11.5 für Windows.

Alle Werte der Herzfrequenzparameter wurden vor und nach Medikamentengabe mit dem Wilcoxon-Test verglichen, einem nichtparametrischen Rangsummentest für Stichproben und Paardifferenzen. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ angenommen, ein Ergebnis als hochsignifikant eingeschätzt bei einem $p < 0.01$. Der Wilcoxon-Test dient dem Vergleich zweier abhängiger Stichproben mit einem Unterschied in der zentralen Tendenz.

Die Berechnung erfolgt durch Bildung von Differenzen der Messwertpaare und beurteilt gleichzeitig ihre Größe.

Die Differenzen der Werte eines Herzfrequenzparameters werden vor und nach Medikamentengabe gebildet, diese Differenzen werden nach den Vorzeichen aufgelistet. Die Absolutwerte der Differenzen werden nach dem Rang geordnet, und anschließend zu der Gruppe mit den weniger vorkommenden Vorzeichen addiert. Diese Summe ist die Prüfgröße, die in Formeln und in Tabellen benötigt wird, um die Signifikanzen zu erhalten.

5 ERGEBNISSE

Von den mittels der Auswertesoftware (s. Kapitel 4.6) berechneten Herzfrequenzparametern wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet (s. Tab. 3-14). Zur besseren Veranschaulichung wurde je ein Herzfrequenzparameter für alle Patientinnen (bzw. Feten) vor und nach Betamethasongabe in einem Liniendiagramm dargestellt.

5.1 Lineare Parameter

5.1.1 Zeitbereich

Die mittlere Herzfrequenz (MEAN_HR) der Feten sank unter Betamethasontherapie von 146 ± 11 Herzschlägen pro Minute auf 140 ± 9 Herzschläge pro Minute (Tab. 3, Abb. 16).

MEAN_HR	Messung	Mittelwert	Standardabweichung
Wilcoxon Signifikanz $p = 0,037$	ohne Betamethason	$146,211 \text{ min}^{-1}$	$10,862 \text{ min}^{-1}$
	mit Betamethason	$139,780 \text{ min}^{-1}$	$9,276 \text{ min}^{-1}$

Tab. 3: MEAN_HR – mittlere Herzfrequenz

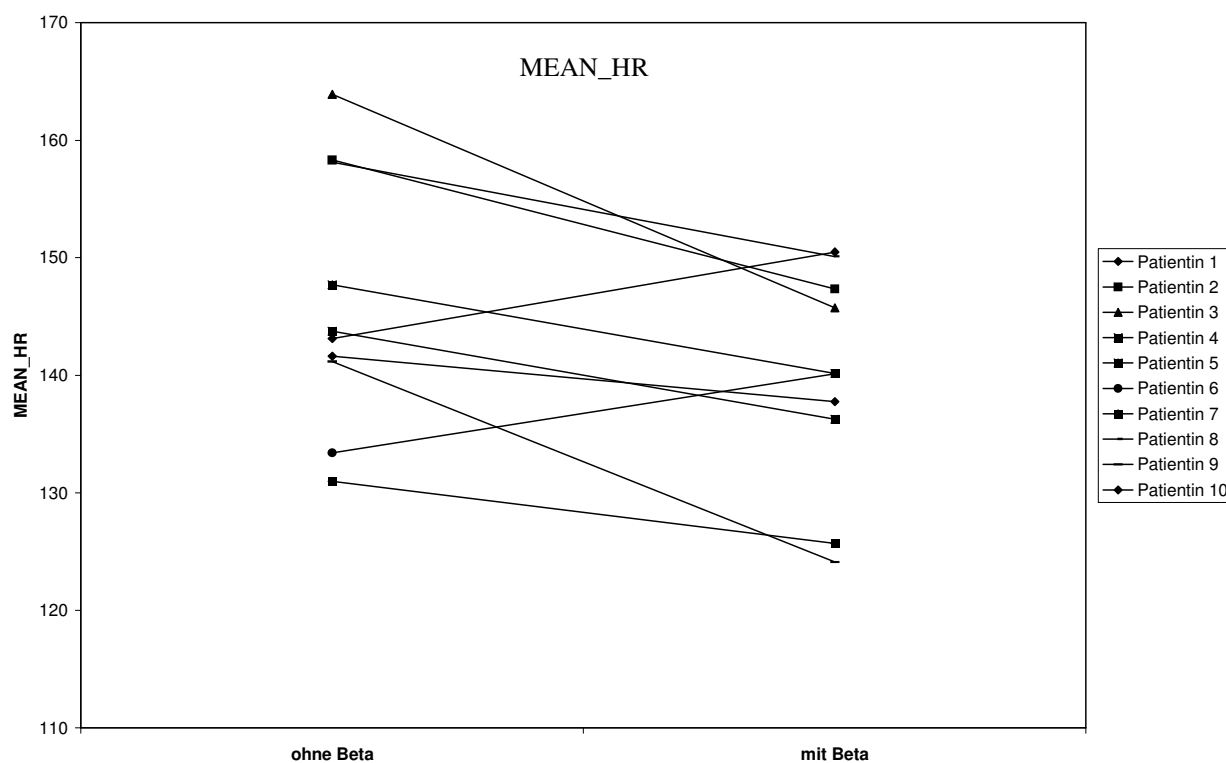


Abb. 16: MEAN_HR-Werte (mittlere Herzfrequenz) mit und ohne Betamethason

Ebenfalls verringerte sich die Standardabweichung aller NN-Intervalle (SDNN) unter Betamethasontherapie. Dabei veränderten sich die Werte hochsignifikant von $14,806 \pm 4,122$ ms auf $9,364 \pm 2,637$ ms (Tab. 4, Abb. 17).

SDNN	Messung	Mittelwert	Standardabweichung
Wilcoxon Signifikanz $p = 0,005$	ohne Betamethason	14,806 ms	4,122 ms
	mit Betamethason	9,364 ms	2,637 ms

Tab. 4: SDNN – Standardabweichung aller NN-Intervalle

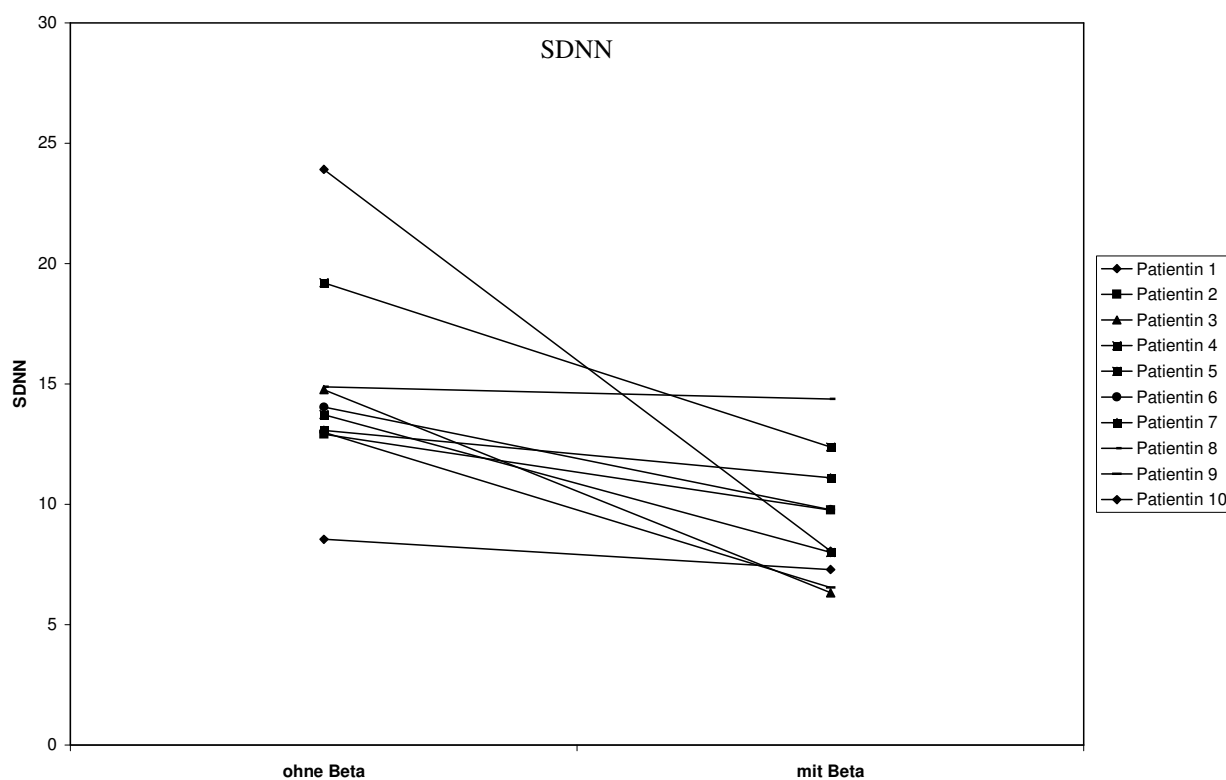


Abb. 17: SDNN-Werte (Standardabweichung) mit und ohne Betamethason

Die linearen Parameter der Kurzzeitvariabilität, die auf der Berechnung benachbarter NN-Intervalldifferenzen beruhen (RMSSD, SDSD, pNN5, pNN10, pNN20), zeigten keine Beeinflussung ($p > 0,05$) durch die Therapie (Tab. 5).

Parameter	Wilcoxon Signifikanz	Messung	Mittelwert	Standard- abweichung
RMSSD	P = 0,386	ohne Betamethason	4,041 ms	1,078 ms
		mit Betamethason	3,810 ms	1,545 ms
SDSD	P = 0,285	ohne Betamethason	2,794 ms	0,693 ms
		mit Betamethason	2,502 ms	1,005 ms
pNN5	P = 0,575	ohne Betamethason	14,283 %	8,818 %
		mit Betamethason	13,992 %	11,118 %
pNN10	P = 0,959	ohne Betamethason	2,505 %	2,394 %
		mit Betamethason	2,819 %	3,916 %
pNN20	P = 0,753	ohne Betamethason	0,178 %	0,259 %
		mit Betamethason	0,173 %	0,451 %

Tab. 5: RMSSD, SDSD, PNN5, PNN10, PNN20

Allerdings konnten signifikante Abfälle der Parameter TINN (Tab. 6, Abb. 18) und HRVtri (Tab. 7, Abb. 19) im Zeitbereich verzeichnet werden.

TINN	Messung	Mittelwert	Standardabweichung
Wilcoxon Signifikanz $p = 0,007$	ohne Betamethason	38,030	12,741
	mit Betamethason	22,653	6,013

Tab. 6: TINN

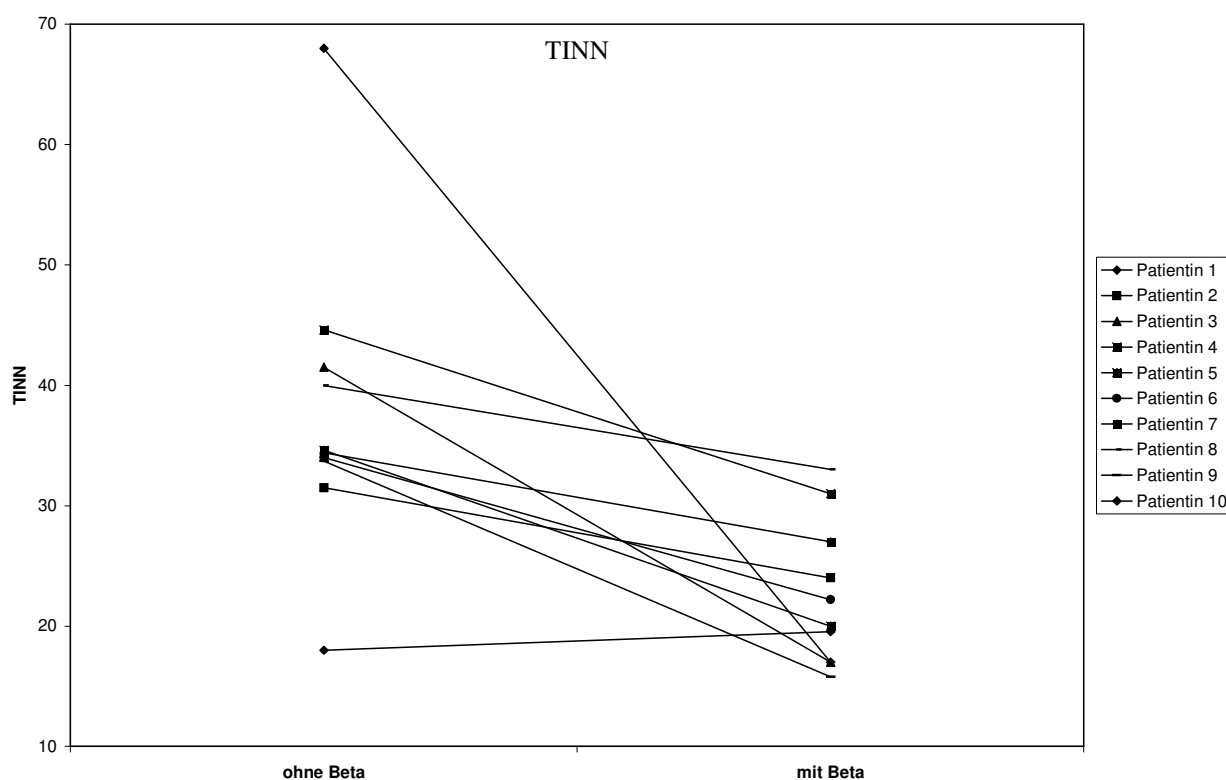


Abb. 18: TINN-Werte mit und ohne Betamethason

HRVtri	Messung	Mittelwert	Standardabweichung
Wilcoxon Signifikanz $p = 0,007$	ohne Betamethason	3,680	0,552
	mit Betamethason	2,578	0,354

Tab. 7: HRVtri

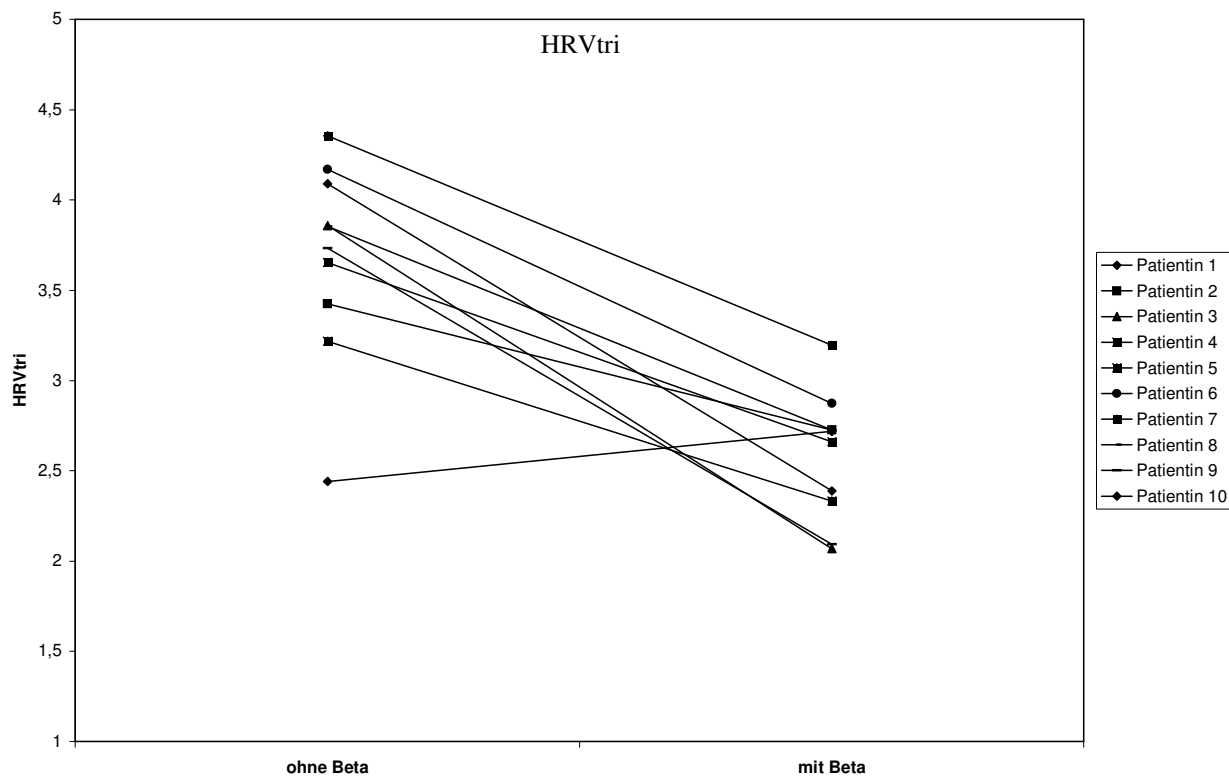


Abb. 19: HRVtri-Werte (Triangularindex) mit und ohne Betamethason

5.1.2 Frequenzbereich

Die Total Power, als Maß des Frequenzbereiches, beschreibt die Gesamtleistung des Powerspektrums und sank ebenfalls hochsignifikant ab (Tab. 8, Abb. 20).

Total Power	Messung	Mittelwert	Standardabweichung
Wilcoxon Signifikanz $p = 0,005$	ohne Betamethason	$9,880 s^2$	$3,607 s^2$
	mit Betamethason	$3,062 s^2$	$1,885 s^2$

Tab. 8: Total Power

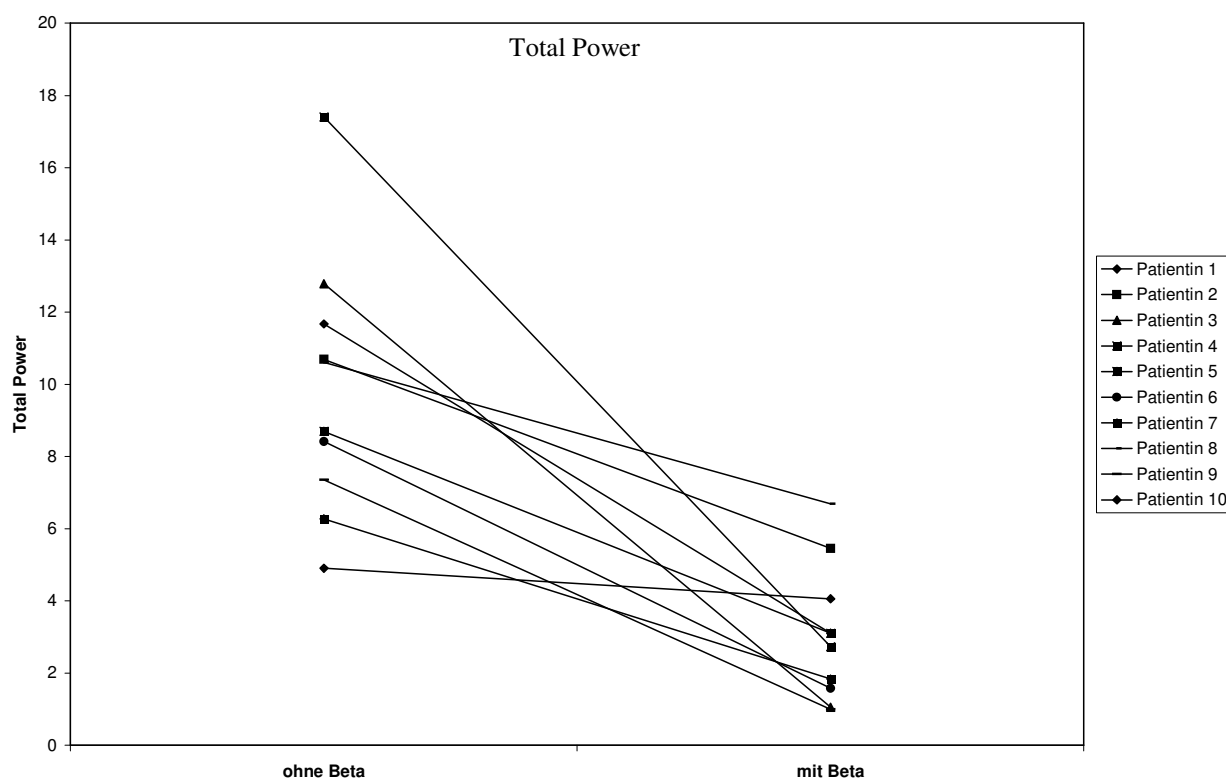


Abb. 20: Total Power-Werte mit und ohne Betamethason

Für den linearen Frequenzbereichsparameter HF konnte nach Betamethasongabe im Vergleich zur Referenzmessung ohne Betamethason ebenfalls ein Abfall verzeichnet werden (Tab 9, Abb. 21). Der insgesamt deutlicher ausgeprägte Abfall im LF-Band (Tab. 11, Abb. 24) führte in der Konsequenz zu einer nicht signifikanten, im Trend jedoch deutlichen Verringerung des Quotienten LF/HF (Tab. 9, Abb. 22).

Parameter	Wilcoxon Signifikanz	Messung	Mittelwert	Standardabweichung
HF	P = 0,013	ohne Betamethason	0,895 s ²	0,491 s ²
		mit Betamethason	0,457 s ²	0,322 s ²
LF/HF	P = 0,093	ohne Betamethason	13,512 s ²	15,570 s ²
		mit Betamethason	7,249 s ²	4,465 s ²

Tab. 9: HF – high frequency, LF/HF – Verhältnis high frequency zu low frequency

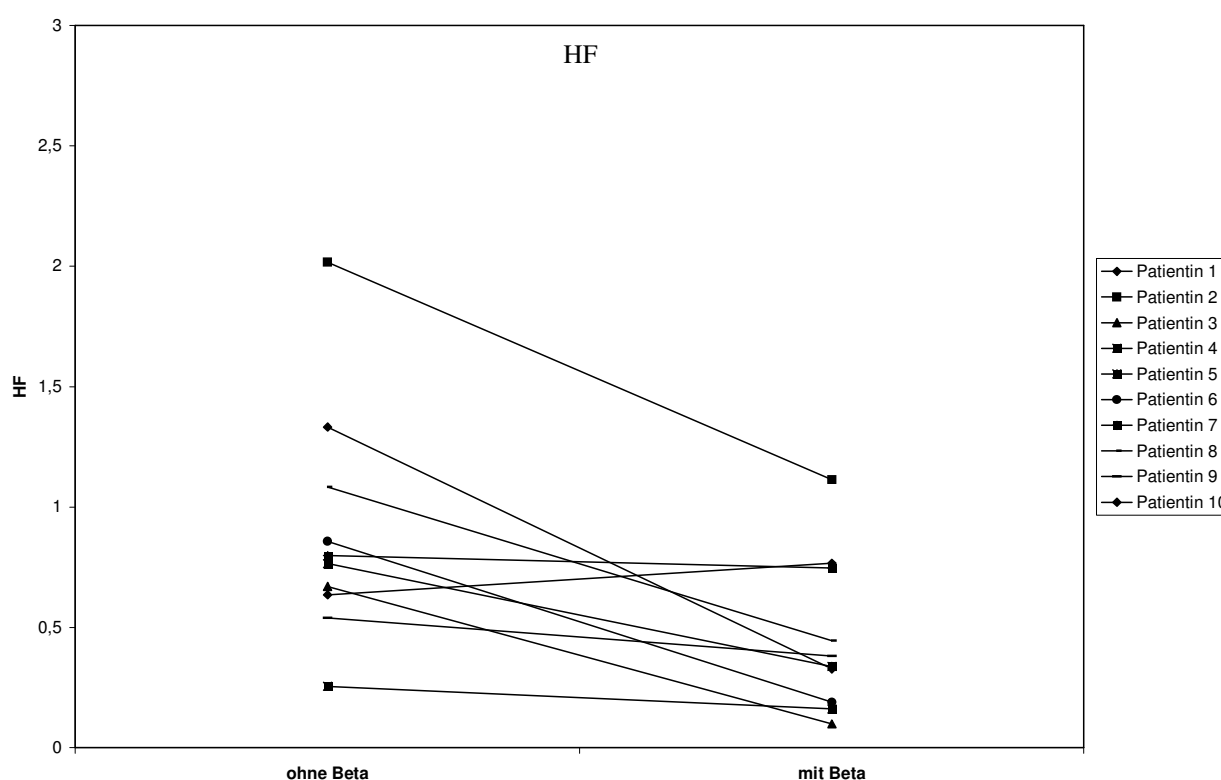


Abb. 21: HF-Werte (high frequency) mit und ohne Betamethason

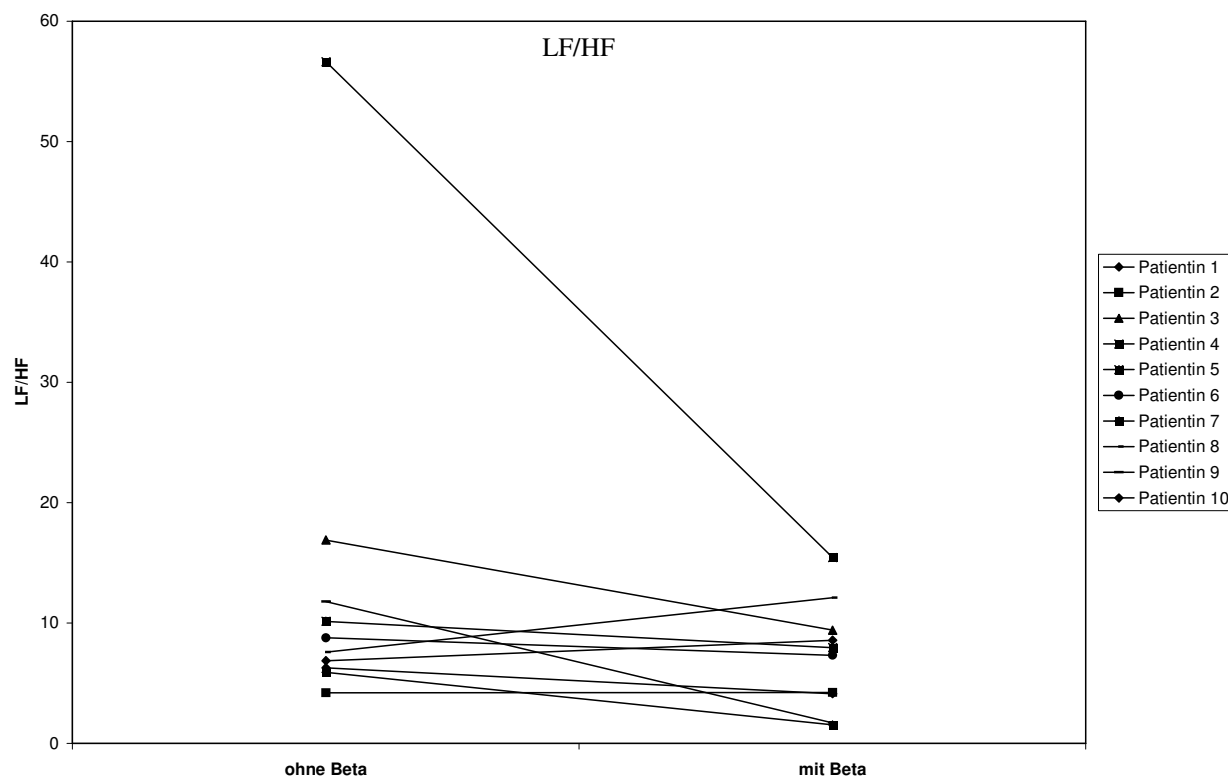


Abb. 22: LF/HF-Werte (LF/HF-Quotient) mit und ohne Betamethason

Der VLF-Anteil (very low frequency) (Tab. 10, Abb. 23) und LF-Anteil (low frequency) (Tab. 11, Abb. 24), die eine sympathische Modulation in ihrer Information beinhalten, verringerten sich beide hochsignifikant. Die Werte sanken nach Betamethasontherapie für die VLF von $2,749 \pm 1,826 \text{ s}^2$ auf $0,546 \pm 0,699 \text{ s}^2$ und für die LF von $8,202 \pm 3,051 \text{ s}^2$ auf $2,540 \pm 1,589 \text{ s}^2$, es war in der VLF so gut wie keine Langzeitmodulation der fetalen Herzfrequenz mehr sichtbar.

VLF	Messung	Mittelwert	Standardabweichung
Wilcoxon Signifikanz $p = 0,005$	ohne Betamethason	$2,749 \text{ s}^2$	$1,826 \text{ s}^2$
	mit Betamethason	$0,546 \text{ s}^2$	$0,669 \text{ s}^2$

Tab. 10: VLF – very low frequency

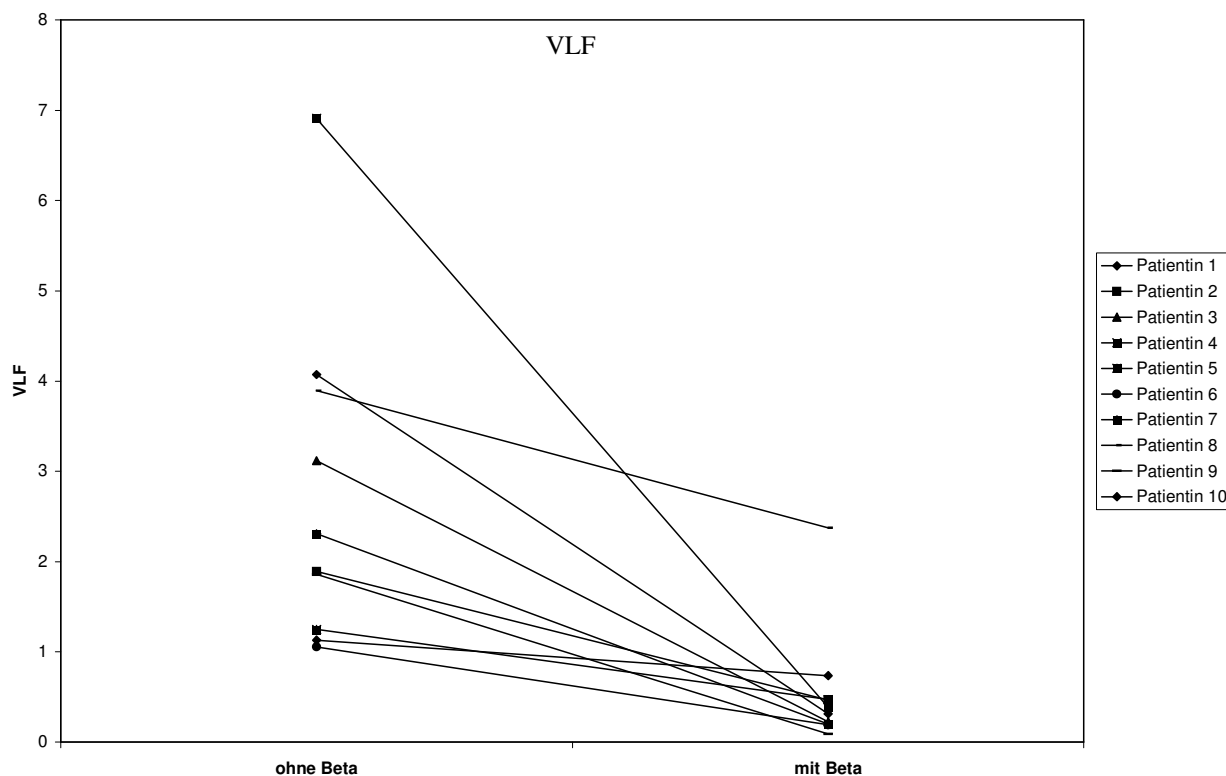


Abb. 23: VLF-Werte (very low frequency) mit und ohne Betamethason

LF	Messung	Mittelwert	Standardabweichung
Wilcoxon Signifikanz $p = 0,005$	ohne Betamethason	$8,202 \text{ s}^2$	$3,051 \text{ s}^2$
	mit Betamethason	$2,540 \text{ s}^2$	$1,589 \text{ s}^2$

Tab. 11: LF – low frequency

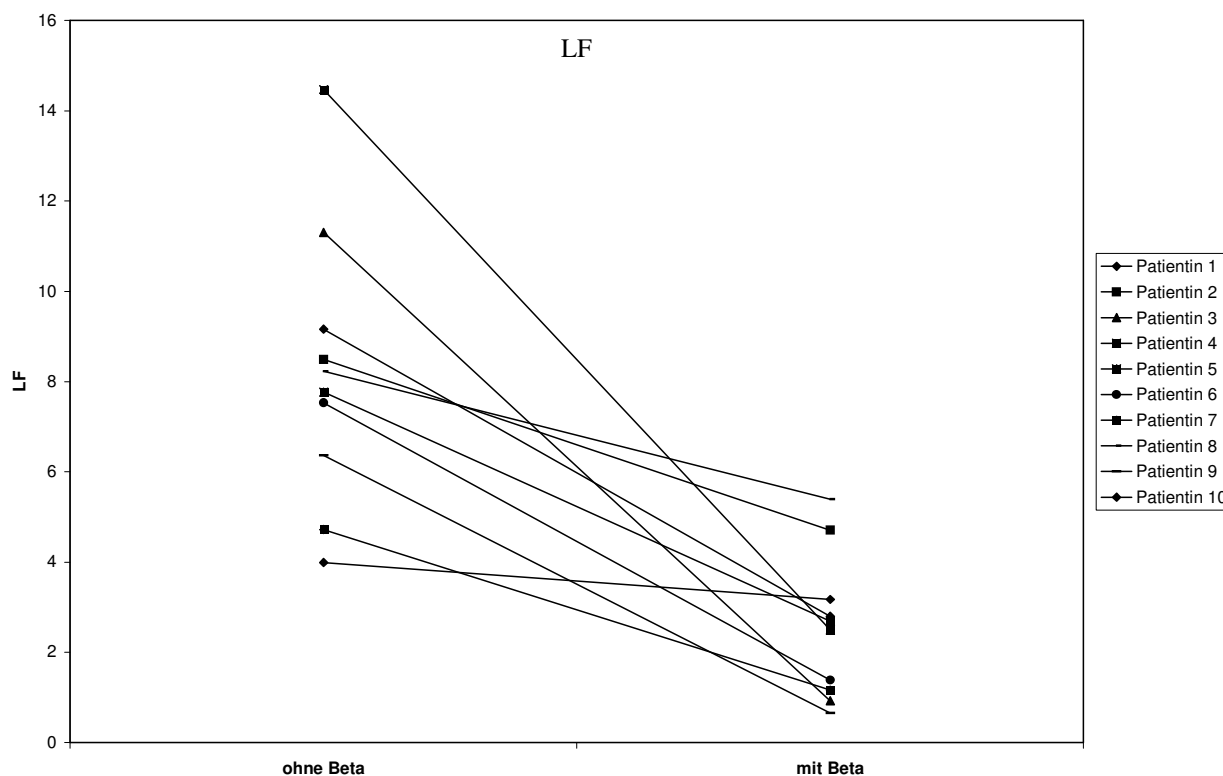


Abb. 24: LF-Werte (low frequency) mit und ohne Betamethason

5.1.3 Autokorrelationsfunktion

Die mittleren Abfälle der Autokorrelationsfunktion (ACF), die den inneren linearen statistischen Zusammenhang innerhalb der RR-Intervallzeitreihe wiedergibt, waren nach Betamethasongabe größer ($-0,102 \pm 0,079$) als ohne Betamethason ($-0,048 \pm 0,033$) jedoch nicht hochsignifikant (Tab. 12). Somit ist unter Betamethason die Vorhersagbarkeit schlechter (ausgehend vom Absolutwert).

ACF-decay-1	Messung	Mittelwert	Standardabweichung
Wilcoxon Signifikanz $p = 0,013$	ohne Betamethason	-0,048	0,033
	mit Betamethason	-0,102	0,079

Tab. 12: ACF-decay-1 – Abfall der Autokorrelationsfunktion

5.2 Nichtlineare Parameter

Der mittlere Abfall der Autotransinformationsfunktion (AMIF) wurde nach Betamethasongabe steiler (größerer Absolutwert), verglichen zum ermittelten Abfall ohne Betamethason ($-0,976 \pm 0,322$ Bit/Sample vs. $-0,692 \pm 0,254$ Bit/Sample) (Tab. 13). Die Autotransinformation ist ein Maß für die Komplexität. Sie beschreibt die Vorhersagbarkeit aufgrund des Informationsflusses, die nach Betamethasongabe verringert ist.

1.AMIF-decay-1	Messung	Mittelwert	Standardabweichung
Wilcoxon Signifikanz p = 0,022	ohne Betamethason	-0,692 Bit/Sample	0,254 Bit/Sample
	mit Betamethason	-0,976 Bit/Sample	0,322 Bit/Sample

Tab. 13: 1.AMIF-decay-1

Surrogate Daten beschreiben die linearen Anteile der Vorhersagbarkeit aufgrund des Informationsinhaltes der Herzschlagfolge. Sie waren bei dieser Untersuchung nach Betamethasongabe hochsignifikant vermindert. Die absoluten Zahlenwerte des Informationsabfalls über einen Herzschlag (1.AMIFsur-decay-1) stiegen im Mittel von $0,688 \pm 0,258$ Bit/Sample auf $0,981 \pm 0,296$ Bit/Sample (Tab. 14, Abb. 25).

1.AMIFsur-decay-1	Messung	Mittelwert	Standardabweichung
Wilcoxon Signifikanz p = 0,007	ohne Betamethason	-0,688 Bit/Sample	0,258 Bit/Sample
	mit Betamethason	-0,981 Bit/Sample	0,296 Bit/Sample

Tab. 14: 1.AMIFsur-decay-1

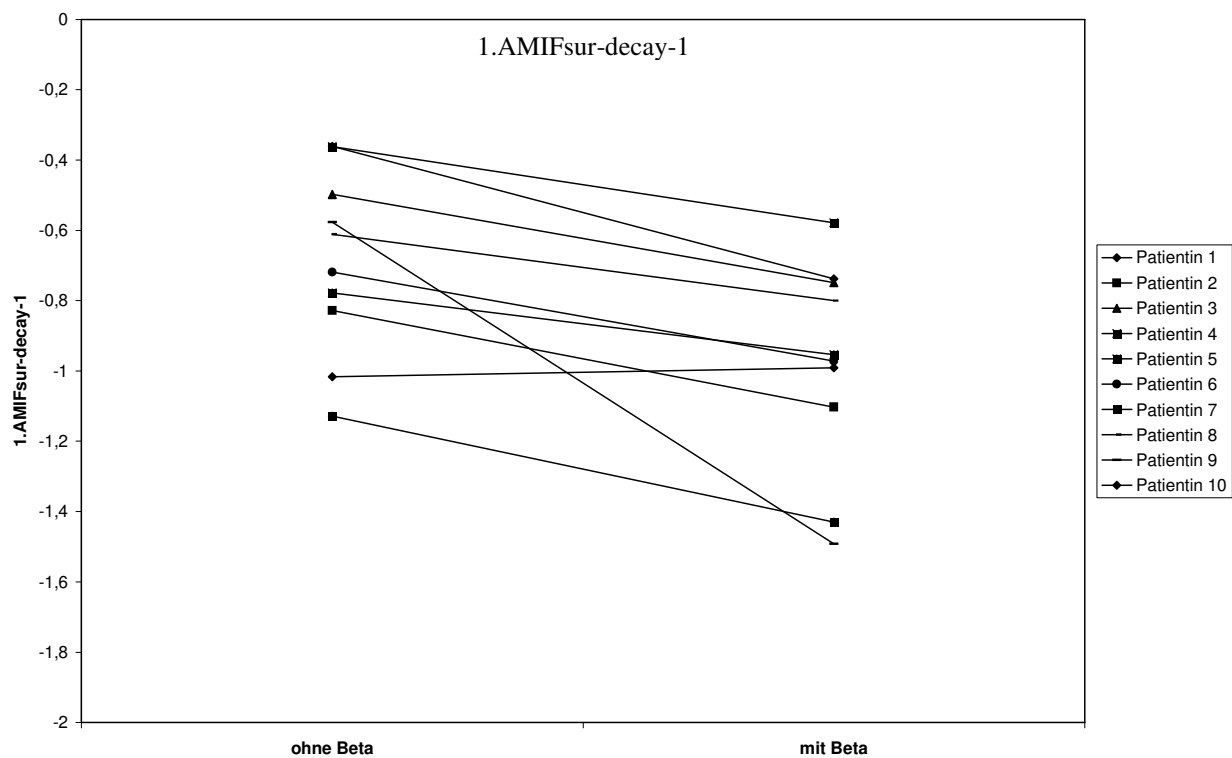


Abb. 25: 1.AMIFsur-decay-1 -Werte (Surrogatdaten) mit und ohne Betamethason

6 DISKUSSION

6.1 Betamethasonwirkung auf die Herzfrequenzvariabilitätsparameter

In dieser Studie konnte der Einfluss von Betamethason auf die fetale Herzfrequenzregulation belegt werden. Es ist uns erstmalig gelungen, den akuten Einfluss der Betamethasonapplikation an die Mutter auf die fetale Schlag-zu-Schlag - Herzfrequenzvariabilität als Ausdruck der autonomen Herzfrequenzregulation sowohl in den Standardparametern im Zeit- und Frequenzbereich, als auch auf die Regularität und Komplexität der Herzmodulation mit Hilfe der Autokorrelation und der Autotransinformation nachzuweisen.

In den mit dem fMKG gemessenen Daten zeigen sich deutliche Veränderungen der Herzfrequenzparameter vor und nach Betamethason-Therapie.

6.1.1 Diskussion der linearen Herzfrequenzparameter der Zeitdomäne

Die mittlere Herzfrequenz (MEAN_HR) zeigte einen Abfall 24 Stunden nach Therapie mit Betamethason bei 8 von 10 Feten. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen einer von Mulder et al. durchgeführten Studie. In dieser Studie konnte eine Reduktion der mittleren Herzfrequenz bei Feten zwischen der 29. und 34. Schwangerschaftswoche nach der Gabe von Betamethason festgestellt werden. Bei Feten unterhalb dieser Schwangerschaftsdauer konnte kein Abfall der Herzfrequenz festgestellt werden. Mulder et al. gehen davon aus, dass erst nach der 29.SSW ein funktionstüchtiger Barorezeptorreflex vorhanden ist, der für diese Herzfrequenzreduktion verantwortlich sein könnte (Mulder et al., 2004).

In Studien mit Schaffeten und an menschlichen vorgeburtlichen Beobachtungen konnte gezeigt werden, dass eine Betamethasongabe den fetalen systemischen Blutdruck erhöht. Diese Blutdruckerhöhung wird durch einen gesteigerten peripheren Gefäßwiderstand hervorgerufen, welcher vermutlich durch den bei Glukokortikoidtherapie verbesserten Gefäßtonus hervorgerufen wird (Bennett et al., 1999; Derks et al., 1997; Ullian, 1999).

Eine gesteigerte Barorezeptoraktivität während eines Blutdruckanstieges führt zur Reflexhemmung des sympathischen Anteils des autonomen Nervensystems und zur Aktivierung des Parasympathikus resultierend in einem Abfall der Herzfrequenz.

Die Standardabweichung aller RR-Intervalle (SDNN) sinkt signifikant nach Betamethasontherapie in der von uns durchgeführten Studie. Das heißt, dass es nach Betamethasontherapie zu einer Reduktion der Gesamtvariabilität kommt, wobei zu beachten ist, dass langsamere Rhythmen aufgrund ihrer größeren Amplituden stärker in die Variabilitätseinschätzung eingehen.

Da der SDNN Wert sehr störanfällig auf Fehltriggerungen, Artefakte und Änderungen der Herzfrequenz ist, wurde durch die Verwendung kurzer Aufnahmedauern (5 Minuten maximal) und durch die Wahl des 1F-states nach Nijhuis die Fehlerwahrscheinlichkeit durch Auftreten von Herzfrequenzsprüngen und Artefakten reduziert (Esperer et al., 2003). Eine komplette Elimination jeglicher Störeinflüsse war allerdings nicht möglich. Die geometrisch bestimmten Parameter TINN und HRVtri gelten als robuster in ihrer Aussagekraft, sie zeigten in gleicher Weise hochsignifikante Abfälle nach Betamethasongabe und somit einen Abfall der allgemeinen Herzfrequenzvariabilität.

Die kurzfristigen Parameter der Zeitdomäne, wie zum Beispiel die RMSSD, die SDSD, pNN5/10/20, blieben von der Medikamentenapplikation unbeeinflusst. All diese Parameter sind in erster Linie Ausdruck vagaler Modulation der Herzfrequenz. Im CTG ist nach Betamethasongaben die Einengung der Herzfrequenzvariation beschrieben (Rotmensch et al., 2005). Somit stehen unsere Beobachtungen im Gegensatz zu der Erwartung, dass beide Anteile des autonomen Nervensystems durch die Medikamentenwirkung supprimiert werden.

6.1.2 Diskussion der linearen Herzfrequenzparameter der Frequenzdomäne

Mit Hilfe der Fast Fourier Transformation wird die Zeitreihe der Schlag-zu-Schlag Intervalle in verschiedene Frequenzbereiche zerlegt, in deren Summe Parameter verifiziert werden, die die zwei gegensätzlichen Komponenten des vegetativen Nervensystems (parasympathisch, sympathisch) widerspiegeln (HF, LF, VLF).

Für die Parameter im Frequenzbereich war besonders der hochsignifikante Abfall der VLF und LF auffällig. Beide Parameter zeigen vorwiegend die langfristige Beeinflussung der Herzfrequenz durch die Aktivität des Sympathikus an.

Im Gegensatz zu den Repräsentationen vagaler Modulation in der Zeitdomäne (RMSSD, SDSD) zeigte die HF einen signifikanten Abfall unter Wirkung von Betamethason. Hierin kommt am ehesten zum Ausdruck, dass die Anwendung der aus der Erwachsenenkardiologie bekannten Frequenzbänder auf die fetale Situation nicht uneingeschränkt übertragbar sind (Schneider et al., 2009). Die Frage, ob es zu einer geringfügigen Suppression auch des Parasympathikus kommt, oder aber diejenigen Anteile des HF – Frequenzbandes, die eigentlich sympathisch generiert sind, unterdrückt werden, lässt sich nicht abschließend beantworten.

So wie bereits bei Derks et al. im Tierexperiment beschrieben, konnten auch Cohlen et al. bei einer Untersuchung von 18 Frauen, eine Reduktion der fetalen Herzfrequenzparameter mit einem Maximaleffekt am 2. Tag nach Medikamentengabe feststellen, begleitet von einer Verminderung der fetalen Bewegungen und Atembewegungen. Weiterhin wurde in dieser Studie, im Gegensatz zu den oben genannten Studien von Derks et al., mittels Dopplersonographie eine unveränderte Durchblutung der fetalen descendierenden Aorta, der Nieren- und Cerebralarterien, der Umbilikal- und Uterinarterien festgestellt. Die Autoren schlussfolgerten daraufhin, dass die vorübergehende Reduktion der kindlichen Bewegungen sowie der fetalen Herzfrequenzparameter nicht auf eine bis dahin vermutete Hypoxämie zurückzuführen ist (Derks et al. 1995; Cohlen et al., 1996).

Der LF/HF Quotient wurde in der Vergangenheit als Maß der sympathovagalen Balance auch des Feten interpretiert (Zhuravlev et al., 2002). In unserer Studie zeigt sich, wenn auch nur als nichtsignifikanter Trend mit einem $p < 0.1$ eine Verschiebung des Quotienten zugunsten des HF – Frequenzbandes. Vor dem Hintergrund der bereits erwähnten Unsicherheiten bezüglich der Repräsentation sympathischer und vagaler Einflüsse in den angewendeten Frequenzbändern interpretieren wir diesen Trend in erster Linie mit einem Verlust an sympathischer Regulationsfähigkeit der fetalen Herzfrequenz.

6.1.3 Zusammenfassende Diskussion der linearen Parameter aus Zeit- und Frequenzbereich

Wir konnten zeigen, dass unter Betamethasontherapie die Gesamtvariabilität der fetalen Herzfrequenz (SDNN, TINN, HRVtri) sank.

Die Frequenzbereichsparameter LF und VLF sanken hochsignifikant nach Betamethasongabe, als Zeichen einer reduzierten Beeinflussung der Herzfrequenz durch den Sympathikus. Die HF ist Ausdruck der vagalen Beeinflussung des Sinusknotens als Schrittmacher des Herzens. Sie sank ebenfalls unter Betamethason, allerdings im Vergleich zur LF nicht im selben Maße, was auf eine geringere Beeinflussung des Parasympathikus schließen lässt.

Wie in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben sind bisher viele verschiedene Theorien postuliert worden, um die kardialen fetalen Reaktionen der Glukokortikoide zu beschreiben.

Die Regulation der Herzfrequenzvariabilität ist ein multimodal beeinflusstes System. Ein wichtiger Regulator ist hierbei der Barorezeptorreflex.

Der Barorezeptorreflex erhält den Blutdruck aufrecht. Über eine negative Feedbackschleife des Regelsystems führt ein erhöhter peripherer Blutdruck zu einer reflektorischen Herzfrequenzsenkung sowie zu einem Blutdruckabfall. Barorezeptoren befinden sich als Neurone im Aortenbogen, im Karotissinus sowie in den Herzohren und der Vena Cava. Von ihnen werden Blutdruckschwankungen gemessen und an den Hirnstamm weitergeleitet.

Der Nervus glossopharyngeus innerviert die Barorezeptoren im Karotissinus, der Nervus Vagus die Rezeptoren im Aortenbogen. Über diese Nerven erfolgt die Weiterleitung der Information zum Nucleus solitarii im Hirnstamm. Vom Hirnstamm ziehen Fasern in die Medulla oblongata.

Die rostrale ventrale medulla oblongata ist der primäre Kern zur Steuerung des sympathischen Nervensystems. Der Nucleus ambiguus reguliert den Parasympathikus.

Sollte also, wie in einigen Voruntersuchungen beschrieben, die Medikamentengabe zu einem peripher erhöhten Blutdruck im Feten führen, könnte der Barorezeptorreflex tatsächlich zu einer Senkung der sympathischen Aktivität, unter anderem als Ausdruck einer verminderten Herzfrequenzvariabilität (SDNN, HRVtri, TINN), eines verminderten LF-Parameters und einer Reduktion der mittleren Herzfrequenz (MEAN_HR) beitragen.

Ebenso wäre eine direkte Beeinflussung des vegetativen Nervensystems möglich. Huang et al. konnten nach Therapie mit Glukokortikoiden an fetalen Schafen ein eingeschränktes Wachstum des sich entwickelten Gehirnes feststellen. Bereits eine Einzelgabe von Betamethason war gefolgt von einer Reduktion des Gehirngewichtes um 10%. Sowohl Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm zeigten eine Gewichtsreduktion (Huang et al., 1999).

Bei Rhesusaffen kam es nach Gabe von Dexamethason zu einer Reduktion der Nervenzellen im Hippocampus. Die hippocampalen Neurone enthalten eine hohe Dichte an Kortikoidrezeptoren und können deshalb teilweise durch pharmakologische Dosen von Kortikosteroiden beeinflusst werden (Uno et al., 1990). Ursachen für das reduzierte Hirnwachstum nach Glukokortikoidtherapie verglichen zur Referenzgruppe sind die Hemmung von Wachstumsfaktoren und eine erleichterte Apoptose (Riva et al., 1995). In Anbetracht dieser Untersuchungen wäre auch eine direkte Beeinflussung des vegetativen Nervensystems im Gehirn durch die Betamethasongabe in Erwägung zu ziehen.

6.1.4 Ausreißer

Im Studienkollektiv wurden zwei Kinder mit körperlichen Besonderheiten geboren. Bei einem Kind konnte vorgeburtlich eine Gastroschisis festgestellt werden. Ein Zweites war an einem Ventrikelseptumdefekt von ca. 4 mm erkrankt. Während bei dem Fetus mit der Gastroschisis keine Besonderheiten in der Auswertung der Herzfrequenzparameter auftraten, waren bei dem Feten mit Ventrikelseptumdefekt, deutlichere Abfälle der linearen Herzfrequenzparameter auffällig. Ein Zusammenhang zum kongenitalen Herzfehler kann hier nicht ausgeschlossen werden. Zu einer anhaltenden postnatalen Beeinträchtigung des Kindes kam es nicht.

6.1.5 Diskussion der nichtlinearen Herzfrequenzvariabilitätsparameter

Dass die Steuerung der Herzfrequenzvariabilität nicht nur dem einfachen Prinzip von Regulation und Gegenregulation folgt, haben Dalton et al. 1983 publiziert. Sie postulierten, dass die Interaktion der beiden Teile des vegetativen Nervensystems kompliziert und komplex ist und dass es auch nicht-neuronale Komponenten geben muss, die die Herzfrequenzvariabilität beeinflussen. Bei einer Untersuchung der SD und RMSSD während vagaler bzw. adrenerger Blockade konnte festgestellt werden, dass unter parasympathischer Blockade alleinig die Herzfrequenzvariabilität reduziert wurde, aber nicht völlig verschwand,

während bei alleiniger adrenerger Blockade keine Beeinflussung der Herzfrequenzvariabilität festzustellen war. Nach der Blockade des gesamten vegetativen Nervensystems (sympathisch und parasympathisch) war sogar noch eine Variabilität von 35-40% vorhanden (Dalton et al., 1983).

Um die komplexe Regulation der Herzfrequenz charakterisieren zu können sind lineare Analysen nicht ausreichend.

Neu an dieser Studie war die Untersuchung der akuten Glukokortikoidwirkung auf die nichtlinearen Herzfrequenzvariabilitätsparameter.

Die Abfälle der Autokorrelationsfunktion (ACF) und der Autotransinformationsfunktion (AMIF) beschreiben die zeitliche Vorhersagbarkeit bzw. die Regularität einer Zeitreihe. Je größer die Abfälle (absoluter Zahlenwert von ACF decay bzw. AMIF decay) sind, umso schwieriger ist die Zeitreihe vorherzusagen. Die Regularität nimmt ab und die Komplexität wird größer.

Die ACF entsteht aufgrund eines linearen statistischen Zusammenhanges, die AMIF ist die Vorhersagbarkeit aufgrund des Informationsflusses. Mit Hilfe dieser Parameter werden die Einflüsse von vielen verschiedenen physiologischen Systemen auf die Herzfrequenzvariabilität gemessen, es handelt sich um eine quantitative Auswertung der Herzfrequenzfluktuationen.

Sowohl die Abfälle der Autokorrelationsfunktion, als auch der Autotransinformationsfunktion wurden unter Betamethason etwas steiler, d.h. die Komplexität der Herzfrequenzzeitreihe wurde größer, während sich die Variabilität (siehe lineare Parameter wie SDNN) verringerte. Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse wäre, dass es durch die Hemmung der sympathischen und weniger der parasympathischen Aktivität des autonomen Nervensystems der Feten zu einer Dysregularität der beiden antagonisierenden Teile des ANS kommt und somit zu einer gesteigerten Unordnung, die evtl. als erhöhte Komplexität aufgezeichnet wird. Des Weiteren wäre es möglich, dass Betamethason zwar das vegetative Nervensystem im Sinne einer Suppression beeinflusst andere physiologische Steuerungen jedoch nicht angreift oder sogar stimuliert. Die qualitative Beschreibung dieser Modulatoren ist zurzeit Gegenstand der aktuellen Forschung, eine Standardisierung ist noch nicht möglich.

Eine weitere mögliche Erklärung für diese Ergebnisse wäre, dass die Therapie mit Betamethason eine sehr große Suppression aller Regelsysteme bewirkt und somit die errechnete erhöhte Komplexität der Ausdruck eines verstärkten Grundrauschens ist.

Um diese Behauptungen zu beweisen, sind allerdings noch nicht genügend Untersuchungen vorhanden, so dass die Aussagen nur eine Vermutung bleiben können und Grundlage weiterer Forschungen sein sollten.

Bei der Anwendung nichtlinearer Analyseverfahren ist es möglich Eigenschaften der dem System zugrunde liegenden Dynamik zu erkennen, die mit linearen Verfahren nicht aufgedeckt werden können.

Theiler et al. veröffentlichten 1992 ein statistisches Verfahren, zur Überprüfung des Vorliegens eines nichtlinearen Prozesses (Theiler et al., 1992).

Dabei werden Daten erschaffen, die sich in ihren linearen Eigenschaften nicht von den Originalzeitreihen unterscheiden. Sie haben ein identisches arithmetisches Mittel, eine übereinstimmende Standardabweichung und das gleiche Leistungsspektrum. Diese Daten nennt man surrogat.

Die surrogaten Daten in dieser Studie (AMIFsur-decay-1) haben sich durch die Betamethasongabe hochsignifikant verändert, der Abfall der Funktion ist steiler geworden, d.h. die Zufälligkeit der Herzschlagfolge hat unter Betamethasontherapie zugenommen, die Zeitreihe ist schlechter vorhersagbar. Damit bestätigen die surrogaten Daten die Aussagen der Autokorrelations- und der Autotransinformationsberechnung.

Mit Hilfe des Korrelationstests nach Spearman wurde überprüft, ob sich die Abfälle der AMIF der surrogaten Daten in ihrer Aussagekraft von den AMIF Abfällen der Originaldaten unterscheiden. Bei einem Signifikanzniveau von kleiner als 0,01 konnte eine signifikante Korrelation zwischen "AMIF decay" und "AMIF sur decay" von 93,9% festgestellt werden. Daraus lässt sich schließen, dass sich die beiden Komplexitätsparameter in Ihrer Aussagekraft nicht wesentlich unterscheiden.

Die hochsignifikante Änderung der surrogaten Daten, im Gegensatz zum nichthochsignifikanten Anstieg der Autokorrelations- und der Autotransinformationsfunktion, weist auf eine bessere Detektion des komplexen Verhaltens der Herzschlagfolge durch Berechnung der Autotransinformationsfunktion der surrogaten Daten hin.

Die Transinformationsmaße zeigten keine signifikanten Korrelationen zu den Herzfrequenzvariabilitätsparametern der Task Force (max. Korrelationskoeffizient war 35,8% mit einer Signifikanz von 0,31 für die Korrelationsbetrachtung zwischen "AMIF decay" und "LF"), dadurch lässt sich deren zusätzlicher Nutzen für eine erweiterte Diagnostik vermuten.

6.2 Methodendiskussion

Die früheste Ableitung des fMKG ist schon ab dem 2. Trimester der Schwangerschaft möglich (Achenbach et al., 1995). Die fetale Lungenreifeinduktion mit Glukokortikoiden wird zwischen der 24. und 34. Schwangerschaftswoche empfohlen (NIH, 1994). Die in dieser Studie eingegangenen Feten befanden sich zwischen der vollendeten 29. und 35. Schwangerschaftswoche.

Einige der Frauen (Tab. 1) erhielten neben der Lungenreifeinduktion (Betamethason) zusätzlich Medikamente zur Wehenhemmung (Tokolytika). Diese Medikamente (Betasymphomimetika, Nitroglycerin) sind herzwirksame Medikamente. Die Dosierungen und die Art der Tokolytika wurden während der Vergleichsmessungen jedoch nicht verändert, so dass der Effekt der Lungenreifeinduktoren auf das kindliche Herz, die alleinige medikamentöse Veränderung darstellt, und die gemessenen Effekte auf diese Variable zurückzuführen sind.

Eine direkte kardiogene Wirkung von Antikoagulantien, Spurenelementen, vaginaler Antibiose und Antazida wurde bis jetzt noch nicht beschrieben.

Die Reifung der beiden Komponenten des vegetativen Nervensystems verläuft in unterschiedlicher Geschwindigkeit. Das der sympathische Anteil zwischen der 6. und 9. Schwangerschaftswoche schnell heranreift, wird deutlich durch eine Erhöhung der mittleren Herzfrequenz von 125 auf 175 Schläge pro Minute. Wenn die morphologische Entwicklung des fetalen Herzens beendet ist, wird die höchste fetale Herzfrequenz gemessen. Der sich entwickelnde parasympathische Einfluss wird in einer abfallenden Herzfrequenz bis zur 14. SSW sichtbar (Wisser und Dirschedl, 1994). Das Zusammenspiel des Sympathikus und Parasympathikus führt zu Schwankungen der RR-Abstände und damit auch der Herzfrequenzvariabilität. Zwischen der 20. und der 37. Schwangerschaftswoche entwickeln sich die Anteile des autonomen Nervensystems (ANS) in unterschiedlicher Geschwindigkeit. Ab der 37. Schwangerschaftswoche ist die Reifung und zunehmende Koordination des vegetativen Nervensystems auf dem Stand eines reifen Neugeborenen (Ohta et al., 1999).

Da unsere Messungen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen stattfanden und die Reifung des ANS über einen längeren Zeitraum erfolgt, ist nicht mit einer Beeinflussung der Ergebnisse der Messungen durch die Entwicklung des vegetativen Systems zu rechnen.

Aufgrund der hohen zeitlichen Genauigkeit (Abtastfrequenz 1000 Hz) eignet sich das fMKG sehr gut zur Analyse der linearen und nichtlinearen Parameter der fetalen Herzfrequenzvariabilität. Es können mit Hilfe dieser präzisen Methode sehr geringe Fluktuationen der Schlag-zu-Schlag Abstände in kurzen Messaufzeichnungen detektiert werden.

Nachteile der Methode ergeben sich durch die Messtechnik an sich. Alle Faktoren, die den Messvorgang beeinträchtigen, müssen eliminiert werden. Zum einen müssen Störgrößen des magnetischen Feldes reduziert werden (Entfernen aller metallischen Gegenstände in der Messkammer und Messung in einer magnetisch abgeschirmten Kammer).

Zum Anderen muss der Abstand des Messgerätes zur Patientin minimiert werden, um ein möglichst gutes Herzsignal zu erhalten. Je größer der Abstand zur Bauchdecke der Patientin ist, desto kleiner wird die Amplitude (Stinstra et al., 2001). Zur Auswertung der Herzfrequenzvariabilitätsparameter muss eine ausreichend hohe Amplitude erreicht werden, um die RR-Intervall Abstände zuverlässig detektieren zu können. Um diese Schwierigkeit zu minimieren, wurde vor jeder Messung eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt, in der die Position des kindlichen Herzens festgestellt wurde, und danach der Messkopf so positioniert, dass der Abstand zwischen Messkopf und fetalem Herzen möglichst gering war. Andere Faktoren die dieses Problem beeinflussen, konnten dagegen nicht eliminiert werden, wie z. B. eine Vorderwandplazenta, Fruchtwassermenge und Adipositas der Mutter.

Da die Herzfrequenzvariabilitätsparameter der Task Force Stationarität voraussetzen, aber Biosignale nicht stationär sind, wurde ausnahmslos der fetale Ruhezustand zur Analyse der Herzfrequenzvariabilität herangezogen. Damit sind Bewegungen des Feten, Artefakte, Herzfrequenzänderungen im Sinne von Akzelerationen und Dezelerationen weitestgehend minimiert (Task Force, 1996).

Für die Untersuchung der Herzfrequenzparameter mit dem fMKG war der Transport der Schwangeren ins Biomagnetische Zentrum der Friedrich-Schiller-Universität Jena notwendig. In der Zeit des Transportes (ca. 1 Stunde) war die klinische Überwachung durch Ärzte und Krankenhauspersonal unterbrochen. Die Messungen fanden nur unter genauer Nutzen-Risiko Abwägung statt, so dass die Anzahl der untersuchten Probandinnen krankheitsbedingt nur sehr gering ist.

7 SCHLUSSFOLGERUNG

In dieser Studie wurde erstmals eine umfassende Analyse der fetalen Herzfrequenzparameter, im linearen und nichtlinearen Bereich, unter der Therapie mit pränatal verabreichten Glukokortikoiden durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die antenatale Gabe von Betamethason einen zeitnahen Einfluss auf die fetale kardiale Stimulation hat.

Unter der Annahme der ausgewiesenen Vorteile für das Kind im Falle einer Frühgeburt vor der 34. SSW wurde vor einigen Jahren noch großzügig und auch wiederholt die medikamentöse Lungenreifeinduktion bei Symptomatik einer drohenden Frühgeburt durchgeführt.

Der neonatale Benefit der Lungenreifeinduktion ist ca. 24-48 Stunden nach Applikation und für ca. 7-10 Tage nachweisbar. Es gibt keine Studien die nachweisen können, dass die wöchentlichen Wiederholungen der Therapie einer einmaligen Applikation überlegen sind, allerdings gibt es immer mehr Studien die fetale Nebenwirkungen beschreiben. Das Therapieschema hat sich seit einiger Zeit zugunsten einer einmaligen Betamethasongabe bei akuter Frühgeburtsgefährdung verändert, im Moment wird die Therapie eines einzelnen Zyklus Betamethason, d.h. zweimal 12 mg i.m. im Abstand von 24 Stunden, empfohlen.

Wir konnten mittels zeitlich hochauflösender fetaler Magnetokardiographie nachweisen, dass die in der Literatur beschriebenen Verhaltensveränderungen der Feten in der Akutphase nach Betamethasonapplikation mit einer Suppression der Herzfrequenzregulation insbesondere im sympathischen Anteil einhergehen. Die beschriebenen Verhaltensänderungen sind nach ca. 48 h rückläufig. Inwieweit aus der pränatalen Therapie mit synthetischen Steroiden ein langfristiger Effekt erwächst, sollte angesichts der Ergebnisse dieser Arbeit weiter untersucht werden.

8 LITERATURVERZEICHNIS

ACHENBACH, S. / MOSHAGE, W / MENDEZ, T. / BEINDER, E. / HOFBECK, M. and BUHEITEL, G. et al.: Clinical results of fetal magnetocardiography. Erschienen in : Pace (1995), 18, Seite 837

AMMOM, H.P.T.: Hormone der Nebennierenrinde und davon abgeleitete Stoffe. Erschienen in: AMMOM, H.P.T.: Arzneimittelneben- und wechselwirkungen. 4.Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (2001), Seite 1089

BALLARD, P. L. and BALLARD, R. A.: Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. Erschienen in: American Journal Obstet Gynecol (1995), 173(1), Seite 254-262

BARKER, D.J.P. / BULL, A.R. / OSMOND, C. and SIMMINDS, S.J.: Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. Erschienen in: BMJ (1990), 301, Seite 259-269

BAUMANN, P. und SCHNEIDER, K.T.M.: Die gestörte Schwangerschaft. Erschienen in: DIETRICH, K. / HOLZGREVE, W. / JONAT, W. / SCHNEIDER, K.-T.M. und WEISS, J.M.(Hrsg.): Gynäkologie und Geburtshilfe 1. Auflage, Springer Verlag (2000), Seite 393-395

BENNETT, L. / KOZUMA, S. / MCGARRIGLE, H.H. and HANSON, M.A.: Temporal changes in fetal cardiovascular, behavioural, metabolic and endocrine responses to maternally administered dexamethasone in the late gestation fetal sheep. Br J Obstet Gynaecol (1999), 106, Seite 331-339

BÖRGER, H.H.: EKG-Information. Steinkopff Verlag, 5. Auflage. (1987) Seite 25-27
Abb. Seite 28

BÖTTCHER, B.: Geburtsmodus bei Frühgeburtlichkeit. Erschienen in: Strauss (Hrsg.) Geburtshilfe Basic, Springer Verlag (2006), Seite 294-295

COHLEN, B.J. / STIGTER, R.H. / DERKS, J.B. / MULDER, E.J. and VISSER, G.H.: Absence of significant haemodynamic changes in the fetus following maternal betamethason administration. Erschienen in: Ultrasound Obstet Gynecol.(1996), 8, Seite 252- 255

CROWLEY, P.: Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). Erschienen in: The Cochrane Library (2001), Seite 4

CYSARZ, D. / BETTERMANN, H. and VAN LEEUWEN, P.: Entropies of short binary sequences in heart period dynamics. Erschienen in: Am J Physiol Heart Circ Physiol (2000), 278(6), Seite H2163-2172

DALTON, K.J. / DAWES, G.S. and PATRICK, J.E.: The autonomic nervous system and fetal heart rate variability. Erschienen in: Am J Obstet Gynaecol (1983); 146, Seite 456-462

DEREN, O. / KARAER, C. / ÖNDEROGLU, L. / DURUKAN, T. and BAHADO-SINGH, R.: The effects of steroids on the biophysical profile of the healthy preterm fetus and its relationship with time. Erschienen in: American Journal Obstet Gynecol (2000), Seite 108

DERKS, J.B. / GIUSSANI, D. A. / JENKINS, S.L. and Wentworth, R.A.: A comparative study of cardiovascular, endocrine and behavioural effects of betamethasone and dexamethasone administration to fetal sheep. Erschienen in J of Physiol (1997), 499(1), Seite 217-226

DERKS, J.B. / MULDER, E.J. and VISSER, G.H.: The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. Erschienen in: British Journal Of Obstetrics And Gynaecology (1995), 102(1), Seite 40-46

DUBIEL, M. / GUDMUNSSON, S. / PIRHONEN, J. / BREBORWICZ, G.H. and MARSAL, K.: Betamethason treatment and fetal lung perfusion evaluated with colour Doppler energy imaging. Erschienen in: British Journal Of Obstetrics And Gynaecol (1997), Seite 272-276

ESPERER, H.D. / ESPERER, M. / FROMMER, J. and ROBRA, B.P.: Herzfrequenzvariabilität: Klassische und neue Analysemethoden. Erschienen in: Intensiv- und Notfallbehandlung (2003), 28, Seite 82-89

FRANK, B. / POMPE, B. / Schneider, U. / HOYER, D.: Permutation Entropy improves Fetal Behavioural State Classification based on Heart Rate Analysis from Biomagnetic Recordings in Near Term Fetuses. Erschienen in; Med Biol Eng Comp (2006), 44, Seite 179-187.

GOLDBERGER, AL.: Nonlinear dynamics, fractals and chaos: applications o cardiac electrophysiology. Erschienen in: Ann Biomed Eng (1990), 18, Seite 195-198

HAGGENMÜLLER, F.: Kinderkrankheiten. Erschienen in: KAISER, H. und KLEY, K. (Hrsg.): Cortisontherapie. 9. Auflage, Georg Thieme Verlag (1992), Seite 426-429

HAMMACHER, K. / HUTER, K.A. / BOKELMANN, J. and WERNERS, P.H.: Foetal heart frequency and perinatal condition of the foetus a newborn. Erschienen in: Gynaecologia (1968), 166(4), Seite 349-360

HAUEISEN, J.: Anwendungsgebiete biomagnetischer Messverfahren. Erschienen in: Neurophysiol. Lab. (2002), 24(2), Seite 88-94

HENSON, G.: Antenatal corticosteroids and heart rate variability. Erschienen in : Br J Obstet gynaecol (1997), 104, Seite 1219-1220

HOYER, D. / HEINICKE, E. / JAECKEL, S. / TETSCHKE, F. / DI PIETRO PAOLO, D. / HAUEISEN, J.: Indices of fetal development derived from heart rate patterns. Erschienen in: Early Dev. (2009), 85, Seite 379-386

HOYER, D. / HOYER, O. and ZWIENER, U.: A new approach to uncover dynamic phase coordination and synchronization. Erschienen in: IEEE Transactions on Biomedical Engineering (2000), 47, Seite 1-7

HOYER, D. / POMPE, B. / HERZEL, H. and ZWIENER, U.: Nonlinear Coordination of Cardiovascular Autonomic Control. Erschienen in: IEEE Engineering and Medicine and Biology (1998), 17, Seite 17-21

HOYER, D. / ZWIENER, U. und SCHMIDT, H.: Pathophysiologische Grundlagen und klinische Anwendung der komplexen HRV-Analyse. Erschienen in: Intensiv- und Notfallbehandlung (2003), 28, Seite 71-81

HUANG, W.L. / BEAZLEY, L.D. / QUINLIVAN, J.A. / EVANS, S.F. / NEWNHAM, J.P. and DUNLOP, S.A.: Effect of corticosteroids on brain growth in fetal sheep. Erschienen in: Obstet gynaecol (1999), 94, Seite 213-218

KÄHLER, C. / GRIMM, B. / SCHLEUSSNER, E. / SCHNEIDER, A. / SCHNEIDER, U. / NOWAK, H. / VOGT, L. and SEEWALD, H.J.: The application of the fetal magnetocardiography (FMCG) to investigate fetal arrhythmias and congenital heart defects (CHD). Erschienen in: Prenat Diagn (2001), 21, Seite 176-182

KÄHLER, C. / SCHLEUSSNER, E. / MÖLLER, A. and SEEWALD, H.J.: Doppler measurements in fetoplacental vessels after maternal betamethasone administration. Erschienen in: Fetal Diagn Ther (2004), 19(1), Seite 52-57

KÄHLER, C.: Die fetale Magnetographie-FMKG-als Methode der komplexen Evaluierung der fetalen Herzaktion im physiologischen Schwangerschaftsverlauf, bei Wachstumsretardierung, fetalen Arrhythmien und congenitalen Herzfehlern. Habilitationsschrift, Jena, Medizin. Fakultät, (2003), Thüringer Univers. –und Landesbibliothek Jena.

KAISER, H. und KLEY, K. Cortisontherapie. 9. Auflage, Georg Thieme Verlag (1992), Seite 2-6

KARINIEMI, V. / AHOPELTO, J. / KARP, P.J. and KATILA, T.: The fetal magnetocardiogram. Erschienen in: J PERINAT Med (1974), 2, Seite 214-216

KNÖRR / KNÖRR-GÄRTNER / BELLER und LAURITZEN: Geburtshilfe und Gynäkologie. 3. Auflage, Springer-Verlag (1989), Seite 388

KRACZKOWSKI, J. / GRUDZUIEN, M. / ZRUBEK, H. / OLESZCZUK, J. / SAMBERGER, M. / BEDUAREK, W. and BILLEWICZ-KRACZKOWSKA, A.: Influence of betamethasone on the vascular resistance in human placenta perfused in vitro. Erschienen in: Ginekol Pol (1989), 60(3), Seite 160-165

LAGERCRANTZ, H.: Excitation of the sympatho-adrenal system at birth. Erschienen in: Amiel-Tisson C und Stuard A.(eds.), (1994), The newborn infant-One brain for life. Seite 57-66, Paris INSERM.

LANGHORST, P. / SCHULZ, B.G. / SELLER, H. and KOEPCHEN, H.G.: Convergence of visceral and somatic afference on single neurons in the reticular formation of the lower brain stem in dogs. Erschienen in: J Auton Nerv Syst (2002), 57, Seite 149-157

LANGMANN, J.: Medizinische Embryologie 8. Auflage, Georg Thieme Verlag (1989), Seite 263-265

LEDER, U. / UNGER, R. / BAIER, V. / HAUEISEN, J. / NOWAK, H. und FIGULLA, HR.: Einfluss der Wahl des Basislinien-Korrekturintervalls auf die Lokalisation der elektrischen Herzaktivität. Erschienen in: Biomed Technik (2000), 45, Seite 114-118

LIGGINS, G.C.: Premature delivery of fetal Lambs infused with glucocorticoids. Erschienen in : Endocrinol J (1969), 45, Seite 515-523

MALIK, M. and CAMM, A.J.: Components of heart rate variability-what they really mean and what we really measure. Erschienen in: Am J Cardiol. (1993), 72(11), Seite 821-822

MALLIANI, A. / PAGANI, M. / LOMBARDI, F. and CERUTTI, S.: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Erschienen in: Circulation (1991), 84, Seite 482-492

MEIZNER, I. / KATZ, M. / HOLCBERG, G. and INSLEER, V.: Reduction or cessation of fetal movements after steroid administration for enhancement of lung maturation. Erschienen in: Israel journal of medical sciences (1998), 25(10), Seite 556-559

MULDER, E.J.H. / DERKS, J.B. / ZONNEVELD, M.F. / BRUINSE, H.W. and VISSER, G.H.A.: Transient reduction in fetal activity and heart rate variation after maternal betamethasone administration. Erschienen in: Early-Human-Development (1994), 36(1), Seite 49-60

MULDER, E.J.H. / KOENEN, S.V. / BLOM, I. and VISSER, G.H.A.: The effects of antenatal betamethasone administration on fetal heart rate on behaviour depend on gestational age. Erschienen in: Early-Human-Development (2004), 76, Seite 65-77

NEUNHAM, J.P. / EVANS, S.F. / GODFREY, M. / HUANG, W. / IKEGAMI, M. and JOBE, A.: Maternal, but not fetal, administration of corticosteroids restricts fetal growth. Erschienen in : J of Maternal-Fetal Medicine (1999), 8, Seite 81-87

NIH Consensus development Panel: Effect of corticosteroids of fetal maturation on perinatal outcomes. Erschienen in : Am J Obstet Gynaecol (1994), 173, Seite 246-256

NIJHUIS, J.G. / PRECHTL, H.F.R. / MARTIN, C.B. and BOTS, R.S.G.: Are there behavioural states in the human fetus? Erschienen in: Early Hum Dev (1982), 6

NOWAK, H.: Biomagnetism. Erschienen in: NOWAK, H. and ANDRAE, W. (Hrsg.): Magnetism in medicine. A Handbook, Wiley-VHC, Berlin (1998), Seite 87-153

OBERDISSE, E.: Pharmaka zur Behandlung von Funktionsstörungen des endokrinen Systems. Erschienen in: OBERDISSE, E. / HACKENTHAL, E. and KUSCHINSKY, K. (Hrsg.): Pharmakologie und Toxikologie. 1. Auflage, Springer Verlag (1997), Seite 474-511

OHTA, T. / OKAMURA, K. / KIMURA, Y. / SUZUKI, T. / WATANABE, T. / YASUI, T. / YAEHASHI, N. and YAJIMA, A.: Alteration in the low frequency domain in power spectral analysis of the fetal heart rate beat fluctuations. Erschienen in: Fetal Diagn Ther (1999), 14, Seite 92-97

OOSTENDORP, T.F. and VAN OOSTEROM, A.: Modelling the fetal magnetocardiogram. Erschienen in : Clin Phys Physiol Meas (1991), 12 Suppl A, Seite 15-18

POMERANZ, B. / MACAULAY, R.J. / CAUDILL, M.A. / KUTZ, I. / ADAM, D. / GORDON, D. / KILBORN, K.M. / BARGER, A.C. / SHANNON, D.C. and COHEN, R.J.: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. Erschienen in: Am J Physiol (1985), 248, Seite H151-153

POMPE, B.: Transinformationsanalyse in der digitalen Signalverarbeitung. Ernst Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Institut für Physik, (1999).

POMPE, B.: Verfahren der stochastischen Signalverarbeitung. Ernst Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Institut für Physik, (24.01.2001). Seite 34-45.

PSCHYREMBEL: Klinisches Wörterbuch. 258. Auflage. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1998.

RAGOSCH, V.: Drohende / geplante Frühgeburt: Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen. Erschienen in: SCHNEIDER, H. / HUSSELEIN, P. und SCHNEIDER, K.-T.M (Hrsg.): Geburtshilfe. 1. Auflage, Springer Verlag (2000), Seite 501-503

REISENBERGER, K. und EGARTER, C.: Vorzeitiger Blasensprung. Erschienen in: SCHNEIDER, H. / HUSSELEIN, P. / SCHNEIDER, K.-T.M (Hrsg.): Geburtshilfe. 1. Auflage, Springer Verlag (2000), Seite 496

RIVA, M.A./ FUMAGALLI, F. and RACAGNI, G.: Opposite regulation of basic fibroblast growth factor and nerve growth factor gene expression in rat cortical astrocytes following dexamethasone administration. Erschienen in: J Neurochem (1995), 64, Seite 2526-2533

RONNEBURGER, A.: Untersuchung der Entwicklung des fetalen autonomen Nervensystems durch FMKG-gestützte Analyse von Parametern der Herzfrequenzvariabilität. Dissertation, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Medizinische Fakultät, (2006), Thüringer Univers.- und Landesbibliothek

ROTMENSCH, S. / LEV, S. / KOVO, M. / EFRAT, Z. / ZAHAVI, Z. / LEV, N. et al.: Effect of Betamethasone Administration on Fetal Heart Rate Tracing: A Blinded Longitudinal Study. Erschienen in: Fetal Diagn Ther (2005), 20, Seite 371-376

SCHNEIDER, K.T.M.: Überwachungsmethoden des Feten. Erschienen in: DIETRICH, K. / HOLZGREVE, W. / JONAT, W. / SCHNEIDER, K.T.M. und WEISS, J.M.(Hrsg.): Gynäkologie und Geburtshilfe 1. Auflage, Springer Verlag (2000), Seite 198-233

SCHNEIDER, U. / FRANK, B. / FIEDLER, A. / KAEHLER, C. / HOYER, D. / LIEHR, M. et al.: Human fetal heart rate variability-characteristics of autonomic regulation in the third trimester of gestation. Erschienen in: J Perinat. Med (2008), 36, Seite 433-441

SCHNEIDER, U. / SCHLEUSSNER, E. / FIEDLER, A. / JAECKEL, S. / LIEHR, M. / HAUEISEN, J. / HOYER, D.: Fetal heart rate variability reveals differential dynamics in the intrauterine development of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system. Erschienen in: Physiol. Meas. (2009), 30, Seite 215-226

SCHOLZ, J.: Verschwinden des elektrischen Widerstandes im Supraleiter (2002)
Erschienen in: http://www.uni-giessen.de/~gd_1186/F-Prak2/node62.html

SCHWAB, M: Die Beeinflussung der fetalen Hirnfunktion durch Glukokortikoide sowie vibroakustischer und thermischer Stimulation. Habil-Schrift, Jena, Medizin. Fakultät, (2001), Thüringer Univers. - und Landesbibliothek Jena.

SCHWAB, M. / SCHMIDT, K. / ROEDEL, M. / MÜLLER, T. / SCHUBERT, H. / ANWAR, M.H. and NATHENIELS, T.W.: Non-linear changes of electrocortical activity after antenatal betamethasone treatment in fetal sheep. Erschienen in: J Physiol (2001), 531, Seite 535-543

SIBONY, O. / FOUILLOT, J.P. / LUTON, D. / OURY, J.F. and BLOT, P.: Effects of neuromuscular blockade on fetal heart rate variability: a power spectrum analysis. Erschienen in: J Appl Physiol. (1995), 79(1), Seite 63-65

SILBERNAGEL, S. / DESPOPOULOS, A.: Taschenatlas der Physiologie. Thieme, Stuttgart, New York, und Dt. Taschenbuch-Verlag, München. 4. Auflage (1991) Seite 154-189, Abb. Seite 165

SROKA, K.: Vagale Depression und ischämische Herzkrankheit (Expertise für die Statuskonferenz Psychokardiologie), Hamburg (2000)

STINSTRA, J.G.: The reliability of the fetal magnetocardiogramm. Proefschrift Universiteit Twente, Enschede, (2001)

TASK FORCE of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology.: Heart rate variability-Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Erschienen in: European Heart Journal (1996), 17, Seite 354-381

TERCANLI, S. und HOLZGREVE, W.: Pränatale Diagnostik. Erschienen in: DIETRICH, K. / HOLZGREVE, W. / JONAT, W. / SCHNEIDER, K.-T.M. und WEISS, J.M.(Hrsg.): Gynäkologie und Geburtshilfe, 1. Auflage, Springer Verlag (2000), Seite 300

THEILER, J. / EUBANK, S. / LONGTIN, A. / GALDRIKIAN, B. and FARMER, J. D.: Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. Erschienen in: Physica D (1992), 58, Seite 77-94

ULLIAN, M.E.: The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone. Cardiovasc Res (1999), 41, Seite 55-64

UNBEHAUN, A.: Die vegetative Kontrolle der Herzfrequenz und ihrer Koordination mit dem respiratorischem System untersucht im Schlafen und Wachen innerhalb der Pubertät: Eine zeitreihenanalytische Studie. Diss.-Schrift, Berlin, (1998) Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität Berlin, Charite, Dokumenten-und Puplicationsserver der Humboldt-Universität zu Berlin

UNO, H. / LOHMILLER, L. / THIEME, C. et al.: Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. 1. Hippocampus. Erschienen in: Developmental brain Research (1990), 53, Seite 157-167

VAN LEEUVEN, P. / GEUE, D. / LANGE, S. / HATZMANN, W. / GROENEMEYER, D.: Changes in the frequency power spectrum of fetal heart rate in the course of pregnancy. Erschienen in: Prenat Diagn. (2003), 23, Seite 909-916

VAN LEEUVEN, P. / LANGE, S. / BETTERMANN, H. / GROENEMEYER, D. / HATZMANN, W.: Fetal heart rate variability and complexity in the course of pregnancy. Erschienen in: Early Dev. (1999), 54, Seite 259-269

VAN LEEUVEN, P. / SCHÜßLER, M. / BETTERMANN, H. / LANGE, S. und HATZMANN, W.: Magnetographie zur Erfassung fetaler Herzaktionen. Erschienen in: Geburtsheilkunde und Frauenheilkunde (1995), 55, Seite 642-646

VOSS, A. und ESPERER, H.D.: Herzfrequenzvariabilität - Definition, Analyse und klinische Bedeutung. Erschienen in: Herz und Rhythmus (1994/1995), 6(3), Teil 1 und 2

WIRTZ, M. und NACHTIGALL, C.: Deskriptive Statistik – Statistische Methoden für Psychologen – Teil 1. Juventa Verlag, Weinheim, München, (1998), Seite 106-110

WISSER, J. and DIRSCHIEDL, P.: Embryonic heart rate in dated human embryos. Erschienen in: Early human dev (1994), 37, Seite 107-115

WIGGLESWORTH, JS.: Aetiology of fetal undergrowth. Erschienen in: Sharp F/ Fraser RB/Milner RGD (Hrsg.) Fetal growth. Royal College Obstet Gynaecol London (1988), Seite 185-195

WOLF, MW. / VARIGOS, GA. / HUNT, D. and SLOWMAN, JG.: Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. Erschienen in: Med J Austral (1978), 2, Seite 52-53

ZHURAVLEV, Y. / RASSI, D. / MISHOIN, A.A. / EMERY, S.J.: Dynamic analysis of beat-to-beat fetal heart rate variability recorded by SQUID magnetometer: quantification of sympatho-vagal balance. Erschienen in: Early Human Dev. (2002), 66, Seite 1-10

ZWIENER, U. / HOYER, D. / WICHER, C. und HARDRAHT, H.: Autonome Funktionen beim Gesunden. Autonome Steuerung von Herzkreislauf und Lungenfunktion und deren Koordination. Erschienen in: Internist Berl (2002), 43, Seite 1041-1046, 1049-1050

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1:	Alter und Medikation der schwangeren Frauen	25
Tab. 2:	Charakterisierung der Feten	26
Tab. 3:	MEAN_HR – mittlere Herzfrequenz	36
Tab. 4:	SDNN – Standardabweichung aller NN-Intervalle	37
Tab. 5:	RMSSD, SDSD, PNN5, PNN10, PNN20	38
Tab. 6:	TINN	39
Tab. 7:	HRVtri	40
Tab. 8:	Total Power	41
Tab. 9:	HF – high frequency, LF/HF – Verhältnis high frequency zu low frequency	42
Tab. 10:	VLF – very low frequency	44
Tab. 11:	LF – low frequency	45
Tab. 12:	ACF-decay-1 – Abfall der Autokorrelationsfunktion	45
Tab. 13:	1.AMIF-decay-1	46
Tab. 14:	1.AMIFsur-decay-1	46

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Reizbildungs- und Reizleitungs-System (Silbernagel und Despopoulos, 1991)	13
Abb. 2: EKG-Kurvenverlauf (Börger, 1987)	13
Abb. 3: Lineare Herzfrequenzvariabilitätsmaße basieren auf der Beschreibung von Amplitudeneigenschaften	20
Abb. 4: Nichtlineare Herzfrequenzvariabilitätsmaße basieren auf der Beschreibung der Komplexität	20
Abb. 5: fMKG-Messung einer Patientin	28
Abb. 6: MKG-Signal mit mütterlichen und kindlichen Herzaktionen nach Filterung	29
Abb. 7: fMKG-Signal nach Abzug der mütterlichen Herzschläge	30
Abb. 8: Schlag-zu-Schlag Darstellung der mütterlichen Signale	30
Abb. 9: mütterliches gemitteltes Signal aus allen 31 Kanälen	30
Abb. 10: mütterliches Signal nach Basislinienkorrektur	31
Abb. 11: Summation der fetalen Herzaktionen in allen 31 Kanälen nach Basislinienkorrektur	31
Abb. 12: Schlag-zu-Schlag Darstellung der fetalen Signale	32
Abb. 13: Fetus im aktiven Zustand	34
Abb. 14: Fetus im Ruhezustand	34
Abb. 15: Darstellung der mittels eines MATLAB-Programms berechneten Herzfrequenzparameter	34
Abb. 16: MEAN_HR-Werte (mittlere Herzfrequenz) mit und ohne Betamethason	36
Abb. 17: SDNN-Werte (Standardabweichung) mit und ohne Betamethason	37
Abb. 18: TINN-Werte mit und ohne Betamethason	39
Abb. 19: HRVtri-Werte (Triangularindex) mit und ohne Betamethason	40
Abb. 20: Total Power-Werte mit und ohne Betamethason	41
Abb. 21: HF-Werte (high frequency) mit und ohne Betamethason	42
Abb. 22: LF/HF-Werte (LF/HF-Quotient) mit und ohne Betamethason	43
Abb. 23: VLF-Werte (very low frequency) mit und ohne Betamethason	44
Abb. 24: LF-Werte (low frequency) mit und ohne Betamethason	45
Abb. 25: 1.AMIFsur-decay-1 -Werte (Surrogatdaten) mit und ohne Betamethason	47

11 LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name:	Beatrix Schröder, geb. Thieme
Geburtsdatum:	13.03.1978
Geburtsort:	Gera
Familienstand:	verheiratet, zwei Kinder
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Schulbildung

1984- 1991	Grundschule Hermsdorf
1991-1996	Holzlandgymnasium, Hermsdorf
	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

Oktober 1996	Studium der Medizin an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena
April 1999	Ärztliche Vorprüfung
April 2000	Erster Abschnitte der Ärztlichen Prüfung
April 2002	Zweiter Abschnitte der Ärztlichen Prüfung
Mai 2002-März 2003	Praktische Jahr
April 2003	Dritter Abschnitte der Ärztlichen Prüfung
Juli 2003-Oktober 2004	Ärztin im Praktikum im Waldkrankenhaus „Rudolf-Elle“ Eisenberg, Innere Abteilung
Oktober 2004- Dezember 2005	Erziehungsurlaub
Seit Januar 2006	Weiterbildungsassistentin für Allgemeinmedizin im Waldkrankenhaus Rudolf-Elle“ Eisenberg, Innere Abteilung
November 2008-Dezember 2009	Erziehungsurlaub
2010	Abschluss der Dissertation

12 DANKSAGUNG

Zunächst danke ich Herrn Professor Dr. med. Ekkehard Schleußner und Herrn Professor Dr. med. Hans-Joachim Seewald, Direktoren der Abteilung Geburtshilfe der Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas sowie die fachliche und organisatorische Betreuung dieser Arbeit.

Ich danke außerdem Herrn Prof. Dr.- Ing. Dirk Hoyer, Herrn OA Dr. Uwe Schneider und Frau PD Dr. Christiane Kähler für die Bereitschaft mir alle auftretenden Fragen zu beantworten und die bereitwillige Unterstützung bei der klinischen und statistischen Auswertung der Daten.

Ein besonderer Dank geht an die Mitarbeiter des Biomagnetische Zentrums der Klinik für Neurologie des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena unter der Leitung von Herrn Dr. Ing. Jens Haueisen für die Überlassung der Messgeräte und der Räumlichkeiten, als auch für die Möglichkeit, die erhobenen Daten auswerten zu können.

Ich danke den Patientinnen die sich, trotz großer Sorgen um die Gesundheit Ihrer noch nicht geborenen Kinder, bereit erklärt haben an unseren Messungen teilzunehmen und die erhobenen Daten zur Auswertung zur Verfügung zu stellen.

Des weiteren möchte ich meinen Kollegen Frau Dr. Barbara Grimm, Herrn Dr. Christian Arnscheidt, Herrn Alexander Kentner und Herrn Thomas Logemann danken, mit deren Unterstützung die Messungen durchgeführt werden konnten.

Ich danke meiner Familie, meinen Eltern, meiner Schwester, insbesondere meinem Ehemann Dipl.-Ing.(FH) Rico Schröder, meiner Tochter Isabel und meinem Sohn Justus, für die Unterstützung während meines Studiums und die Opferung unserer gemeinsamen Zeit.

13 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich,

dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller- Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. med. Ekkehard Schleußner,

PD Dr. med. Christiane Kähler,

Prof. Dr.-Ing. Dirk Hoyer

Dr. med. Uwe Schneider

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Hermsdorf, den 19.04.2010

Beatrix Schröder